Toulouse

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
U. E. R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1971 N° 54

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOXICATION EXPERIMENTALE PAR LE SULFATE DE CADMIUM

THÈSE

Pour le DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1971

par

Gaby SILVE-MAMY
Pharmacien
Ingénieur au C.N.R.S.

Membres du Jury

M. CAUJOLLE	**Président**
Mme CAUJOLLE	**Assesseurs**
MM. PITET	**Assesseurs**
OUSTRIN	**Membre Invité**
CROS	**Suppléant**

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536511_0004

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
U. E. R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1971 N° 54

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOXICATION EXPERIMENTALE PAR LE SULFATE DE CADMIUM

THÈSE

Pour le DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1971

par

Gaby SILVE-MAMY
Pharmacien
Ingénieur au C.N.R.S.

Membres du Jury	**M. CAUJOLLE**	**Président**
	Mme CAUJOLLE	**Assesseurs**
	MM. PITET	**Assesseurs**
	OUSTRIN	**Membre Invité**
	CROS	**Suppléant**

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITE PHARMACEUTIQUE

Président de l'Université : M. LARENG.
Premier Vice-Président : M. MATHIS.
Directeur de l'Unité : M. BREUILLAUD.
Doyens honoraires : MM. LAZORTHES, BRUSTIER.
Professeurs honoraires : MM. DELAS, VINCENT, DULUCQ.

Botanique et Cryptogamie	MM. N...
Chimie Analytique	PITET
Toxicologie, Hygiène industrielle et Hydrologie	BOURBON
Chimie pharmaceutique	BLANC
Microbiologie	BREUILLAUD
Pharmacie chimique et Pharmacodynamie	CAUJOLLE
Pharmacie galénique et Matière médicale	STANISLAS
Physiologie, Zoologie et Parasitologie pharmaceutique	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	MM. COUTURIER
Sciences Naturelles	Mme CAUJOLLE
Toxicologie	BROUSSY G.
Zoologie	GAYREL

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique	MM. BERTRAND

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique	Mme LASCOMBES
Microbiologie	MM. MICHEL
Pharmacodynamie	CROS
Physiologie	DUMAS
Pharmacie galénique	ROUFFIAC
Chimie biologique	SOULA
Toxicologie	MALBOSC

Secrétaire Général de l'Université : M. PRINEAU J.P.

L'Université déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

A MON MARI,

A MES ENFANTS,

A TOUS LES MIENS.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. CAUJOLLE

Professeur de Pharmacie Chimique et de Pharmacodynamie,
Directeur du Centre de Recherches sur les Toxicités,
Membre de l'Académie de Pharmacie,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

Vous nous avez fait le très grand honneur de nous accepter parmi vos élèves dès le début de nos études, puisse ce modeste travail être le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre très respectueux et fidèle attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

A MADAME LE PROFESSEUR D. CAUJOLLE

Professeur de Sciences Naturelles.

pour l'intérêt et la bienveillante sympathie qu'elle a toujours bien voulu nour porter. Nous avons eu le privilège d'apprécier la richesse de son enseignement et sa délicate bonté. Nous sommes heureuse de lui témoigner notre admiration et notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PITET

Professeur de Chimie Analytique.

qui au cours de ce travail nous a aidé, nous exprimons notre respectueuse reconnaissance et nos sincères remerciements pour avoir bien voulu participer à notre Jury de thèse.

A MONSIEUR J. OUSTRIN

Chef du Service de Physico-Chimie.

nous lui sommes profondément reconnaissante de son accueil chaleureux dans le Service, de son aide précieuse et de sa bienveillante compréhension qui nous ont permis de compléter et de terminer ce travail.

A MONSIEUR J. CROS

Maître de Conférences agrégé de Pharmacodynamie.

à qui nous exprimons nos vifs remerciements et notre respectueuse amitié.

Les recherches faisant l'objet de cette thèse ont été effectuées dans le laboratoire de Recherches sur les Toxicités du Centre National de la Recherche Scientifique dirigé par M. le Professeur F. Caujolle.

Avant l'exposé de cette étude nous voudrions exprimer nos remerciements :

A monsieur Pham-Huu-Chanh, Docteur en Pharmacie, Docteur ès-Sciences, Maître de Recherches au C.N.R.S.

A nos collègues du service de physiologie dont l'esprit d'équipe, la gentillesse et la cordialité nous ont sans cesse encouragé.

A nos collègues du service de physico-chimie dont l'aimable accueil et la collaboration spontanée nous ont été très précieux.

A mademoiselle H. Magna, Ingénieur Chimiste, et à ses collaborateurs, pour l'aide minutieuse dans la réalisation des dosages biochimiques.

Que Monsieur G. Faure, Docteur Vétérinaire, trouve ici l'expression de notre gratitude.

Nos remerciements vont également au Service d'anatomopathologie, aux Docteurs Pieraggi-Fabre et Voisin, auxquelles nous devons l'étude des lésions tissulaires.

Que Mademoiselle Patez, Chef du Service de Documentation, veuille croire à nos très sincères remerciements.

A tous nos collègues et amis du Centre de Recherches sur les Toxicités.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIÈRE PARTIE

ANALYSE DES TRAVAUX ANTÉRIEURS

I. — *Action du cadmium sur les végétaux.*
1. Cryptogames,
2. Végétaux supérieurs.

II. — *Action du cadmium sur les bactéries, les enzymes, les réactions métaboliques.*

III. — *Toxicité expérimentale du cadmium*

IV. — *Utilisation du cadmium en chimiothérapie*

V. — *Absorption, répartition et élimination du cadmium dans l'organisme animal.*

VI. — *Lésions cellulaires provoquées par le cadmium.*

VII. — *Intoxication cadmique chez l'homme.*
1. Intoxication aiguë accidentelle,
2. Intoxication chronique professionnelle.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE DE LA TOXICITÉ

I. — *Etude de la toxicité immédiate et différée par administration d'une dose unique.*

A) Matériels et méthodes

B) Résultats expérimentaux
    1. Détermination des doses léthales
    2. Symptomatologie
C) Discussion et conclusions.

II. — *Etude de la toxicité immédiate par perfusion intraveineuse continue.*

A) Matériels et méthodes
B) Résultats expérimentaux
    1. Détermination des doses léthales
    2. Symptomatologie
C) Discussion et conclusions

III. — *Etude de la toxicité à long terme par administration de doses réitérées.*

A) Matériels et méthodes
    1. Effets du cadmium sur le comportement et la croissance pondérale des animaux.
    2. Effets du cadmium sur les constantes hématologiques et biochimiques du sang des animaux.
B) Résultats expérimentaux
C) Discussion et conclusions

IV. — *Répartition, fixation et élimination du cadmium.*

A) Matériels et méthodes
B) Résultats expérimentaux
    1. Fixation
    2. Elimination
C) Discussion et conclusions

V. — *Etude des lésions anatomo-pathologiques provoquées par le cadmium.*

A) Matériels et méthodes
B) Résultats expérimentaux
    1. Lésions provoquées par le cadmium
        - lésions précoces
        - lésions tardives
    2. Lésions provoquées par le zinc
C) Discussion et conclusions

TROISIÈME PARTIE

RÉACTIONS BIOLOGIQUES DES ANIMAUX A L'INTOXICATION PAR LE SULFATE DE CADMIUM

I. — *Effets sur la pression artérielle*

A) Matériels et méthodes
B) Résultats expérimentaux
C) Discussion et conclusions

II. — *Effets cardiaques*

A) Matériels et méthodes
   1. Ventricule isolé de Rana temporaria
   2. Cœur *in situ* du chien chloralosé
B) Résultats expérimentaux
C) Discussion et conclusions

III. — *Effets sur l'appareil respiratoire*

A) Matériels et méthodes
   1. Essais sur l'animal entier
   2. Essais sur poumon isolé de cobaye
B) Résultats expérimentaux
C) Discussion et conclusions

IV. — *Effets sur la musculature lisse*

A) Matériels et méthodes
   1. Jéjunum de lapin
   2. Duodénum de cobaye
   3. Utérus de ratte vierge
B) Résultats expérimentaux
C) Discussion et conclusions

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

Aristote (320 avant J.-C.), dans le livre « Des Merveilles », décrit un mode particulier de fabrication du bronze sans étain, en faisant fondre du cuivre avec une terre spéciale trouvée près de la Mer Noire. Cette terre était appelée « Cadmia » par Dioscoride et Pline (1er siècle avant J.-C.) et serait à l'origine de l'appellation cadmium. Zosimus (5^{e} siècle avant J.-C.), alchimiste d'Alexandrie, l'appelait encore « Tutia ». Le nom de Cadmia proviendrait de Cadmos fils d'Agenor, sœur d'Europe, Roi de Phénicie, qui fut le premier à introduire l'usage de la terre zincifère à Thèbes en Grèce (in Prodan 1932).

Ces deux noms se retrouvent dans le livre de Fourcroy : l'oxyde de zinc sublimé et brûlé se dépose dans les cheminées et ce dépôt grisâtre porte le nom de « cadmia » ou « tutia ».

Le cadmium existe dans la nature à peu près toujours associé aux minerais de zinc et jusqu'en 1817 aucune distinction n'était faite entre les deux métaux. Kopp confirme cela dans son « Histoire de la chimie » publiée en 1847.

Le cadmium fut découvert en 1817 par Stromeyer, pharmacien du Hanovre au cours d'une inspection de pharmacie : il remarqua que certains échantillons d'oxyde de zinc, dissous dans un acide, donnaient un précipité jaune en présence d'hydrogène sulfuré. Il isola le métal de ce précipité et lui donna le nom de cadmium. Mais, par la suite, le sulfure d'arsenic fut reconnu comme étant le principal constituant de ce précipité et la vente de l'oxyde de zinc contenant une telle impureté fut interdite.

Hermann (1818) atteint par cette interdiction reprit l'étude de ce précipité. Ce dernier serait formé par le sulfure d'un nouveau métal qu'il trouva identique au cadmium découvert par Stromeyer. En même temps Meissner à Halle et Karsten à Berlin confirmèrent ces résultats et parvinrent à extraire le cadmium à partir du minerai de zinc de Silésie.

Le cadmium n'existe pas à l'état natif. On ne connaît guère qu'un seul minerai dont la teneur en cadmium soit élevée (76 %) c'est la greenokite, ou sulfure de cadmium, de couleur miel ou jaune citron que l'on trouve en Ecosse, en Bohême et aux Etats-Unis.

Le plus souvent associé aux minerais de zinc (blende, smithsonite, calamine) en quantité variant de 0,1 à 2 %, le cadmium est un sous-produit de la préparation par distillation, du zinc. Actuellement, la majeure partie du cadmium est récupérée, au cours de la métallurgie du zinc, dans les boues de purification électrolytique ou dans les dépôts de distillation sèche ou humide.

Après la première guerre mondiale, l'introduction dans l'industrie du « placage » par le cadmium, a donné, à ce métal, une application très importante : le cadmiage.

En raison de son point de fusion bas, le cadmium entre dans la composition de certains alliages très fusibles servant à fabriquer des bouchons d'extincteurs automatiques de chaudières et d'autoclaves : l'alliage de Wood (Bi-Cd-Zn-Pb) fond à 71°.

Le cadmium remplace souvent l'étain dans certaines soudures (soudure d'orfèvre) et dans l'étamage. Il est utilisé comme revêtement du fer et de l'acier en vue de les protéger contre certaines corrosions; en effet, il possède une grande inaltérabilité, parfois supérieure à celle du nickel.

Il sert à fabriquer les plaques négatives des accumulateurs alcalins. Dans de nombreux appareils électriques, cellules photo-électriques, résistances électriques, etc., le cadmium est largement employé.

Sous forme de sels, en particulier de sulfure, le cadmium entre dans la composition de certaines peintures : jaune de cadmium, jaune de Naples, rouge de cadmium.

Le cadmium doit, à ses propriétés de capture neutronique, son emploi comme constituant de pièges à neutrons et de barres de sécurité dans les réacteurs nucléaires. Cette vocation « atomique » du cadmium, depuis 1950, a multiplié ses débouchés, stimulant ainsi sa production.

Ainsi, vu l'importance croissante que prend le cadmium dans l'industrie, sa présence constante dans l'environnement humain, s'est posé le problème de la toxicologie industrielle, des intoxications professionnelles aiguës ou chroniques.

Nous nous sommes attachés à l'étude de la toxicité expérimentale du cadmium et de ses effets biologiques. Nous avons fait appel pour cela au sulfate de cadmium ($3CdSO_4$, $8H_2O$) et à l'isotope ^{109}Cd.

Les résultats de nos recherches sont exposés dans l'ordre suivant :

— dans la première partie, nous rapportons les résultats des travaux expérimentaux réalisés par divers chercheurs sur la toxicité et la pharmacologie du cadmium.

— dans la deuxième partie, nous exposons les résultats de nos recherches sur la toxicité du sulfate de cadmium. Cette étude a été réalisée sur différentes espèces animales; le sulfate de cadmium mis en solution dans un soluté salé isotonique a été administré par diverses voies (I.P., S.C., V.O.).

Nous avons d'une part, fait une étude quantitative, c'est-à-dire déterminé les doses toxiques (DL_{100} - DL_{50} - DL_{50} limite) et, d'autre part, étudié la symptomatologie de l'intoxication. Cette étude a été complétée par une description des lésions anatomo-pathologiques. Par diverses techniques physico-chimiques, nous avons déterminé la répartition et la fixation du cadmium dans l'organisme animal.

— Enfin dans la troisième partie, nous étudions les réactions biologiques de diverses espèces animales à l'intoxication au sulfate de cadmium. Nos recherches portent, essentiellement, sur l'étude des effets immédiats au niveau des systèmes cardiovasculaire et respiratoire et de la musculature lisse.

*
**

Première partie

ANALYSE DES TRAVAUX ANTERIEURS

I. — ACTION DU CADMIUM SUR LES VEGETAUX

Pour les végétaux, le cadmium est un élément étranger, accidentel, toxique, pouvant exister à l'état de traces : 1 ppm au maximum dans de nombreuses plantes.

1. *Cryptogames*

Le cadmium, à la concentration de 0,010 g/ml, augmente de 2 à 6 fois le rendement du mycol de l'Aspergillus niger mais arrête totalement la sporulation. Le cadmium s'avère beaucoup plus toxique que le zinc (Lepierre, 1912).

Selon Javillier (1951), le cadmium, tout comme le zinc, favorise la croissance de l'Aspergillus niger, mais inhibe la reproduction conidienne.

En 1967, Leborey et Lavolley ont montré « l'effet antitoxique réciproque » ou anticryptogamique du zinc et du cadmium, utilisés sous forme de sulfate à l'égard de l'Aspergillus niger ATCC 9029. Le poids de récolte obtenu varie avec le toxique éudié (zinc ou cadmium) et dépend aussi de la richesse du milieu en magnésium. Il existerait donc une intéraction Mg++, Zn++ et Cd++ et la toxicité du cadmium à l'égard de la croissance de l'Aspergillus est fonction de la teneur du milieu en magnésium.

Comme Bokorny (1916) le constata, le cadmium serait moins toxique que le zinc pour les algues (Spyrogyre, Cladophore) : les algues ne sont pas altérées après un séjour de 18 heures dans des solutions de sulfate de cadmium à 0,01 g p. 100.

En présence d'oxyde de cadmium, le développement des conidies de Phytophtora infesta, du blanc de pomme de terre, est totalement inhibé (Villedien 1923).

2. *Végétaux supérieurs*

De nombreuses céréales (blé, orge) le riz, le café, le thé, le tabac, certains légumes (tomates, betteraves, haricots) contiennent un taux élevé de cadmium (Schroeder et Balassa, 1961). La présence de ce métal serait due, semble-t-il à l'utilisation de fertilisants à base de phosphates minéraux contenant des quantités relativement élevées de cadmium.

Des analyses effectuées par ces deux auteurs, il apparaîtrait que le cadmium peut se produire naturellement et se concentrer du sous-sol dans les feuilles de certains arbres, de certains végétaux, dans certaines céréales ce qui justifierait, probablement, sa présence dans les reins et foies de certains animaux et par suite de l'homme adulte de certaines régions. Cependant, il n'est pas encore possible d'établir si le cadmium est un oligoélément essentiel; ses actions biologiques sont virtuellement toujours inhibitrices.

II. — ACTION DU CADMIUM SUR LES BACTÉRIES, LES ENZYMES ET LES RÉACTIONS MÉTABOLIQUES.

Richet (1883), Athanasiu et Langlois (1896) ont étudié l'action toxique du cadmium (chlorure et sulfate) sur divers micro-organismes. Richet constata qu'un milieu composé de peptone, d'eau de mer et d'urine neutralisée, très riche en bactéries, devenait limpide et transparent lorsqu'on ajoutait 0,040 g de chlorure de cadmium par litre.

L'activité du bacille du colon est complètement inhibée par le sulfate de cadmium à des concentrations de 0,18, 0,20 p. 1 000 alors que des quantités de 0,05 p 1000 sont sans action (Athanasiu et Langlois 1896). L'activité antigénétique du sulfate de cadmium à l'égard du Bacterium coli persiste encore à la concentration de 1 p 75 000 (Cooper et Robinson 1926) et même à 1 p. 98 000 (Cooper et Forstner, 1924).

Selon Neuberg et Kerb (1914), Kostytschew et Subkowa (1920), au cours de la fermentation du sucre par la levure, la production d'aldéhyde est augmentée si l'on ajoute au milieu des sels de cadmium. Il y aurait paralysie de la réductase qui n'est plus en mesure de réduire l'aldéhyde en alcool.

D'après les travaux de Bleyer (1925), la catalase du sang est inactivée par le chlorure de cadmium.

Comme l'ont montré Kostytschew et Medwedew (1927), l'invertase est fortement influencée par le chlorure de cadmium : sur cinq préparations différentes de levure sèche, des concentrations minimes de chlorure de cadmium provoquent une importante inactivation de l'invertase.

Le degré d'inactivation de l'enzyme dépendrait de la concentration du milieu en ion hydrogène (Myrback 1926).

L'activité protéolytique de la papaïne (préparation enzymatique obtenue à partir du jus frais de melon) est empêchée, de façon réversible, par le sulfate de cadmium ajouté en quantité faible 10^{-4},

10^{-3} mg/ml de solution (KREBS, 1930). Ce même auteur a, également étudié l'action inhibitrice du cadmium sur la broméline de l'ananas, sur la cathepsine présente dans la plupart des organes animaux, sur les amylases. Cette action est réversible.

Selon BERNARD (1936), les sels de cadmium sont généralement inhibiteurs enzymatiques et peuvent même arrêter complètement les amylolyses dues à la diastase du malt, à la ptyaline et à l'amylase pancréatique à doses suffisamment élevées. Il est regrettable que dans cette étude « Influence de quelques cations sur l'activité amylolytique de la pancréatine », le cadmium n'ait pas été étudié de façon plus précise.

Comme les sels de nombreux métaux lourds, ceux du cadmium réagissent avec les protéines tissulaires pour former des protéinates de métal insolubles ou des mercaptides solubles. Ceci provoque, soit des altérations de la structure des protéines, soit une diminution de leur solubilité, soit une inhibition de l'activité enzymatique. Certains enzymes comportant le groupement-SH présentent une sensiblité variable à l'action du cadmium ainsi la succinyl-deshydrogénase est rapidement inhibée, la choline oxydase est moins sensible alors que l'action sur la phosphatase alcaline et la cytochrome oxydase est faible (GUZMAN, BARRON 1947, POTTS S. 1947, LANDOLT et coll 1971).

WILSON, DE EDS (1941) ont étudié l'effet de différentes concentrations de chlorure de cadmium sur la capacité, d'une préparation de phosphatase osseuse, à libérer l'ion phosphate de son substrat, le glycérophosphate de sodium. L'activité de la phosphatase est diminuée à la concentration de 10^{-4} mole/l.

Aux concentrations de 0,56 ppm, concentrations faibles, le cadmium interfère et gêne la phosphorylation oxydative dans les mitochondries de foie de rat (JACOBS et Coll. 1956). C'est un inhibiteur puissant à 11 ppm, de la décarboxylase, des L-amino-acides aromatiques tels que la DOPA (SCHROEDER, 1960). Le cadmium inactive l'uréase et de façon plus spécifique l'histidase (KATO et Coll. 1955).

VAN DEN NOORT et LAHUT (1961) étudient l'effet de certains sels métalliques, et en particulier du sulfate de cadmium, sur l'hydrolyse enzymatique, par les peptidases cérébrales, de la glycyl-L leucine et des N-glycyl-tripeptides (triglycine). L'ion cadmium s'est révélé être un inhibiteur très puissant.

Le cadmium a une double action sur le carboxypeptidase β : augmentation de l'activité estérasique et diminution de l'activité peptidasique (FOLK et GARDNER, 1961).

Au cours d'une étude sur la toxicité du cadmium ($CdCl_2$) sur le rat, SPORN et Coll. (1970) ont constaté une baisse du taux de la tran-

saminase glutamique oxalacétique et de la succinoxydase alors que la catalase sanguine, les phosphatases acides et alcalines du foie sont inchangées.

Le sulfate de cadmium précipite les protéines. On fait appel à cette propriété, en biochimie, pour effectuer la réaction de turbidité au cadmium. C'est une méthode simple et rapide pour juger de la stabilité colloïdale du sérum et notamment des protéines sériques. L'addition de 4 à 5 gouttes d'une solution à 0,4 % de sulfate de cadmium à 0,4 ml de sérum frais produit un trouble; la réaction est alors positive et traduit une augmentation des globulines (α ou γ) et une diminution correspondante des albumines. Cette réaction répond aux exigences d'un test de dépistage, mais elle n'est pas spécifique (Wurkmann et Winterthur, 1958).

Nous devons noter l'existence d'une protéine (métallothionine) fixant le cadmium dans les reins de cheval. Une protéine semblable Cd-BP apparaît aussi dans les organes de rat. Ainsi l'injection sous-cutanée de $CdCl_2$ à des rats induit la synthèse de Cd-BP qui se limite au compartiment intra-cellulaire (Lucis et Coll. 1970).

III. — TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE DU CADMIUM.

Depuis la première observation faite par Sovet en 1858 sur la toxicité du cadmium, les recherches sur l'action toxique de ce métal ont intéressé bon nombre de chercheurs.

Marme (1867) a constaté que, quelque soit le dérivé soluble de cadmium étudié (chlorure, sulfate, bromure), on trouve une analogie du point de vue de l'action toxique. Ses recherches ont porté sur diverses espèces animales : chien, chat, lapin, pigeon, les sels de cadmium ont été administrés par voies intraveineuse ou sous-cutanée, par application sur la peau ou additionnés à la nourriture. Les doses toxiques déterminées pour chaque animal et pour chaque voie d'administration sont réunies dans le tableau II. Au cours de l'intoxication, Marme a observé la même symptomatologie : vomissements, diarrhée, perte d'énergie, perte d'appétit et finalement mort. Si l'intoxication est chronique des troubles identiques sont notés, avec en plus gastro-entérite et perte de poids.

D'après De Simone (1893), la dose de 1 à 3 g de glutamate de cadmium soluble administré à des chiens et à des grenouilles par voie intraveineuse, agit sur le système nerveux central en abolissant d'abord les réflexes, puis la sensation de douleur. La mort serait déterminée par l'asphyxie, conséquence d'un œdème pulmonaire. Ce même auteur a observé, en outre, en expérimentant, dans les mêmes condition sur le chien, une baisse de la pression sanguine, mais le

cadmium n'exerce aucun effet sur le système nerveux périphérique moteur.

En perfusant des cœurs isolés de grenouille et de tortue de mer avec une solution de sulfate de cadmium, Athanasiu et Langlois (1895) ont noté une diminution du rythme et de la puissance des battements du cœur : la contraction systolique est plus faible, la diastole prolongée.

Parallèlement aux expériences faites sur la grenouille, Athanasiu et Langlois ont étudié l'action du cadmium sur le sang de chien « in vivo » et « in vitro »; Cette action se traduit pas une hémolyse marquée, accompagnée d'une formation d'hématine et d'une augmentation de la sérum globuline libre.

Reproduisant ces expériences avec le sulfate de cadmium sur les grenouilles, les oiseaux, et les mammifères, Paderi (1896) est arrivé aux mêmes conclusions que les auteurs précédents en ce qui concerne le système nerveux et le cœur : le cœur de grenouille traité par le sulfate de cadmium s'arrête en diastole. Mais il a trouvé que le cadmium n'est pas un poison protoplasmique direct.

Salant et Connet (1920) rapportent qu'une concentration de $1\text{-}10^{-6}$ d'acétate de cadmium dans une solution de Ringer, provoque après une perfusion de deux minutes, sur le cœur isolé de grenouille, une légère diminution de la fréquence et une augmentation nette de la force des battements.

Sur le poisson rouge Powers (1917) observa que la toxicité du chlorure de cadmium croit avec la concentration en sel du milieu pour atteindre un maximum à la concentration de 0,078 N; puis cette toxicité diminue progressivement si l'on augmente la concentration.

Schwartze et Alsberg (1923) ont entrepris des expériences d'intoxication chronique par addition de chlorure de cadmium à la nourriture de chats pendant un temps variable atteignant dans certains cas, 64 semaines. La dose émétique minimale était de 4,11 mg par kg de Cd métal (concentration de la nourriture en métal 150 ppm) et la dose maximale tolérée était de 22,7 mg/kg (concentration de la nourriture en cadmium : 400 ppm). Ces résultats ont été obtenus sur 15 chats recevant une nourriture solide. Mais lorsque l'alimentation était liquide, les vomissements apparaissaient plus tôt et avec des quantités moindres de produit.

Dans l'ensemble, les animaux recevant un régime contenant 200 ppm de cadmium n'ont pas accusé de perte de poids et les vomissements sont irréguliers. Les auteurs n'ont observé aucun effet cumulatif, aucun phénomène d'accoutumance.

L'influence du chlorure de cadmium sur la croissance du rat a été étudiée en 1923 par Johns, Finks et Alsberg : des rats recevant

un régime contenant 250, 500 ou 1000 ppm de cadmium (chlorure) ont une croissance très diminuée; la mort survient rapidement. Avec une dose de 0,56 mg de cadmium par jour aucune action cumultavie n'a été observée.

Des pigeons recevant 2,53 mg de Cd/kg durant 156 jours ont présenté une perte de poids nette (Hanzlik et Presho, 1923). Des expériences d'intoxication à long terme ont été réalisées sur des lapins par Schwarz et Otto (1925). Ils ont étudié l'action du sulfate de cadmium administré par voie sous-cutanée à la dose de 0,6 à 1 mg/kg et du carbonate de cadmium pris par voie orale sous forme de capsules dosées à 1 et 4 mg/kg/jour. L'expérimentation a duré deux mois et demi. Outre la perte de poids, ils ont noté des modifications hématologiques : baisse du taux de l'hémoglobine, diminution du nombre des hématies et augmentation des leucocytes en particulier des polynucléaires.

Une ingestion continue par des rats, de faibles doses (50 à 100 mg/kg de cadmium) additionnées à la nourriture, cause des troubles nets : opacification crayeuse des incisives sans jaunissement au début (tout comme le ferait une intoxication par le fluor), anémie hypochrome grave, arrêt de la croissance et mort au bout de quelques mois; la mœlle osseuse était peu atteinte (Wilson, De Eds, 1941). Fizhugh et Meiller (1941) ont également remarqué que la toxicité du cadmium est accrue lorsque le régime est pauvre en protéine.

Des symptômes d'intoxication analogues ont été observés par Gilman et coll. (1946) chez des lapins recevant par voie intraveineuse 5 mg/kg de chlorure de cadmium. Très rapidement les vomissements, la diarrhée apparaissaient, puis la respiration devenait dyspnéique et un état léthargique précédait la mort.

Selon Decker, Hoppert et Byerrum (1956), la dose émétique de cadmium, sous forme de chlorure serait de 5 à 6 mg/kg pour le chat et de 0,5 - 1 mg Cd/kg pour le chien.

Ces résultats sont retrouvés par Fatkullaev (1961) : par voie entérale 1 mg/kg de chlorure de cadmium provoque des vomissements chez le chien; la DL_{50} est de 5 mg/kg et la DL_{100} : 7 mg/kg par voie intraveineuse.

Après injection unique intrapéritonéale à des souris Bienvenu, Nofre et Cier (1963) ont déterminé la DL_{50} au trentième jour : pour le sulfate de cadmium elle est de 0,033 mat. g/kg.

L'intoxication industrielle causée par inhalation de cadmium ou d'oxyde de cadmium est la plus courante. Aussi certains auteurs ont-ils essayé de déterminer la toxicité du cadmium inhalé chez l'animal.

L'oxyde de cadmium inhalé provoque chez le chat des modifications hématologiques avec irritation des muqueuses et des voies respiratoires, salivation et état dépressif. Ces observations étaient fonction du temps d'exposition et de la concentration des aérosols (Otto 1925).

L'empoisonnement par le cadmium provoqué chez les chats, par la voie respiratoire, par inhalation d'aérosols de poussières d'oxyde de cadmium, a conduit Prodan aux conclusions suivantes : des doses d'oxyde de cadmium variant de 6 à 18 mg/m^3 d'air inspiré produisent une augmentation du rythme respiratoire; une salivation abondante apparaît dès l'exposition terminée. Plus tard la respiration devient bruyante et dyspnéique.

Si les concentrations sont élevées un œdème des poumons se développe et entraîne la mort des animaux; pour de faibles doses, les chats présentent une pneumopathie généralisée, une bronchopneumonie et un emphysème.

Les doses toxiques pour l'oxyde de cadmium inhalé sous forme d'aérosols, de poussière, ont été précisées par Barrett et Coll. (1947); les Dl_{50} ont été déterminées pour la souris, le rat, le cobaye, le lapin, le chien et le singe (tableau II).

*
**

Bien que le cadmium ait été très utilisé en chimiothérapie (v. travaux-antérieurs sur la chimiothérapie) ses propriétés pharmacodynamiques sont peu étudiées. Les quelques caractéristiques du cadmium révélées par certains auteurs résultent, dans la plupart des cas, d'une étude de la symptomatologie observée au cours des intoxications.

Toutefois, nous pouvons préciser quelques points d'impacts du cadmium sur l'organisme animal.

1. Les sels de cadmium déterminent sur les muqueuses, à concentration moyenne une action astringente à concentration forte, une action corrosive comme il ressort des expériences de Kochmann (1925) sur la conjonctive et la cornée de lapin et de celles de Marme (1867), Schwartze et Alsberg (1923), Kochmann et Otto (1925), Fatkullaev (1961), sur la muqueuse du tube digestif de chien, chat, lapin et souris (vomissements, gastro-entérite et diarrhée).

2. Sur le rein isolé de grenouille, le chlorure de cadmium augmente le débit urinaire. Sous l'effet de diverses concentrations (1 p 20000 à 1 p 50000) la quantité d'urine émise varie parallèlement avec la vitesse de perfusion (Hartwich 1926).

Le cadmium administré, en aérosols de poussières d'oxyde de cadmium, ou par voie sous-cutanée sous forme de chlorure de cadmium provoque, outre les lésions cellulaires au niveau des tubes, une albuminurie importante (Friberg 1950, 1952, 1957, Truhaut et Boudene 1954, Dalham et Friberg 1957).

3. Sur le cœur isolé de grenouille on observe une diminution de la fréquence des battements, puis un arrêt du cœur en diastole. Le sulfate de cadmium exercerait une action inhibitrice.

4. Des études anciennes de Athanasiu et Langlois (1896) sur des chiens auxquels on administre le chlorure de cadmium en solution aqueuse et par voie intraveineuse ont fait apparaître des troubles cardio-vasculaires : graduellement la pression artérielle baisse de façon constante et régulière et le rythme s'accélère considérablement. Mais, des recherches plus récentes, il ressort que les effets du cadium observés sont divers. Ainsi, selon certains auteurs, le cadmium serait hypotenseur et pour d'autres hypertenseur.

Pour Schroeder et Perry (1955) l'ion cadmium (chlorure de cadmium) injecté par voie intraveineuse détermine chez le rat une hypertension légère à faible dose. Alors que administrées par voie intra-artérielle de petites quantités de cadmium produisent une hypertension temporaire mais significative; par perfusion intraveineuse continue, il provoque une vasoconstriction intense (Yunice et Perry 1961; Schoreder et Vinton 1962). Ces auteurs ont démontré que, à fortes doses, il est hypotenseur pour les rats traités par voie intraveineuse.

Une hypertension importante a aussi été observée chez le rat auquel on donne une eau de boisson déionisée contenant des métaux essentiels, en quantité connue (Zn, Cu, Co, Mn, Mo) ainsi que du cadmium (5 ppm). Les femelles semblent sensibles à tous les âges à l'action hypertensive du cadmium, alors que chez les mâles l'hypertension se développe surtout à la fin de leur vie (Schroeder 1964). Au cours de ces expériences Schroeder et Coll. ont noté une accumulation de cadmium au niveau des reins. Ces résultats sont confirmés par les travaux de Fatkullaev (1959).

Il semble donc, d'après Schroeder, que l'action hypertensive du cadmium proviendrait soit d'une action directe par fixation du produit sur le muscle lisse vasculaire, soit d'une action indirecte par l'intermédiaire des reins.

Dalham et Friberg (1954), par contre, ont trouvé que des doses de 0,3 à 0,5 mg/kg de sulfate de cadmium administrées par voie intraveineuse, entraînaient, chez les chats et les lapins, une chute rapide de la pression artérielle. Cet effet pouvait être évité, si les animaux avaient reçu, cinq heures auparavant du dimercaptopropanol (40 mg/kg).

5. Le cadmium présente une certaine affinité pour les glandes endocrines. Ainsi sur les testicules la toxicité porte à la fois sur les cellules et les vaisseaux provoquant de véritables lésions testiculaires (Parizet 1957, 1960, 1965, Fabre 1964, Caujolle et Coll. 1964).

Pour Emmens (1940) une injection intraveineuse de sel de cadmium induit l'ovulation chez la lapine par stimulation pituitaire.

Cet examen de la littérature se rapportant à la toxicité du cadmium montre que ce métal possède certaines propriétés pharamacodynamiques; c'est un toxique puissant. Cependant, comme nous allons le voir, ses usages en chimiothérapie sont divers.

IV. — UTILISATION DU CADMIUM EN CHIMIOTHERAPIE

Le cadmium a été proposé dans le traitement de certaines infections.

Ainsi Grouven (1925) a signalé les observations cliniques faites à la suite d'un traitement de la syphilis par des composés du cadmium, en l'occurence le salicylate de cadmium en suspension huileuse.

Les propriétés présumées antisyphilitiques du cadmium ont été étudiées sur le lapin par Levaditi et Coll. (1925). Les résultats furent négatifs. Toutefois Lucke (1925) a traité la syphilis par une suspension huileuse de salicylate de cadmium (Cadmiol) ou par l'association cadmium-Néosalvarsan. D'après cet auteur, la dernière préparation s'est avérée plus efficace que l'association synergique mercure-Salvarsan ou bismuth-Salvarsan.

En 1926, Reitler a rapporté les observations faites au cours du traitement de la malaria par le Cadmiol : on note des réactions locales douloureuses; mais la disparition du parasite dans le sang des patients traités avec le cadmium est plus rapide que dans le sang de malades traités par la quinine.

Cependant, le traitement de ces maladies par le cadmium peut être dangereux, car le cadmium, au cours de cette médication peut léser le foie et les reins (Prodan, 1932).

En 1926, Walbum a publié les résultats d'une série d'expériences sur le traitement de la tuberculose du cobaye par le cadmium. Les conclusions favorables ainsi obtenues ont conduit à une application clinique. Lunde (1926) utilise la méthode de Walbum sur les animaux pour traiter la tuberculose humaine. Selon lui, le cadmium aurait une action primaire non spécifique (destruction des toxines)

et une action spécifique avec bactériolyse accrue et libération d'endotoxines.

Dans le Chrysiodal on associe l'iode à deux métaux l'or et le cadmium ce qui a pour effet d'accélérer la fixation du métalloïde sur les acides gras non saturés (oléique, crotonique, isocrotonique) présents dans les couches périphériques du bacille de Koch. Ainsi l'attaque de ce microorganisme par l'iode, est facilitée. Les injections intramusculaires ou intraveineuses de Chrysiodal seraient bénéfiques dans le traitement de la tuberculose (Zunz 1932).

Ce même auteur rapporte que l'on peut accroître les propriétés antiseptiques de la Tryptaflavine en introduisant dans la molécule certains métaux tels que le cadmium. Un résultat identique est obtenu avec le Flavicide (chlorure de 2-7 diméthyl, 3 diméthyl amino 6-amino-10 méthyl acridinium). Les combinaisons Flavicide-cadmium sont douées d'énergiques propriétés antiseptiques, en particulier, à l'égard du staphyloccoque doré.

Malgré ces quelques succès relatés par ces divers auteurs, l'utilisation du cadmium en thérapeutique est, de nos jours, abandonnée en raison de la grande toxicité de ce métal. Cependant se pose la question d'utiliser le cadmium radioactif dans le diagnostic de l'hypernéphrome. Ainsi Boekelman (1964) ayant constaté, après une injection intraveineuse de ^{115}Cd chez l'homme, une concentration élevée au niveau du foie, des reins et de façon sélective d'un hypernephrome, (mais ce n'est pas le cas pour toutes les tumeurs rénales), pense qu'il serait peut-être possible, par la mesure de la radioactivité dans la région de la tumeur, après administration d'un isotope du cadmium, de diagnostiquer l'hypernephrome.

V. — ABSORPTION, RÉPARTITION ET ÉLIMINATION DU CADMIUM DANS L'ORGANISME

Absorption

Les sels de cadmium sont solubles dans l'eau, les acides faibles et les acides gras d'origine alimentaire. Le cadmium est absorbé par le tissu cutané et par toutes les muqueuses : soit digestive (ce métal est solubilisable par les acides Champeix 1944, Fairhall, 1949), soit respiratoire (le cadmium présent dans l'atmosphère des usines où on le traite et l'utilise est à l'origine de nombreux troubles, Stephens 1920, Otto, 1925). Appliqué sous forme de pommade à base de cadmium iodé (I_2Cd) il est résorbé par la peau intacte (Marme 1867).

Répartition

Marme (1867) fit les premières recherches sur la répartition du

cadmium : peu de temps après l'administration intraveineuse ou sous-cutanée, il décèle le métal dans le sang, le foie, le rein et le cerveau des animaux en expérience (chiens, chats).

Ces résultats ont été confirmés par Schwartze et Alsberg (1929) sur le chat recevant, par voie orale, du chlorure de cadmium.

Hessel (1926) montra que le sous-salicylate de cadmium (Cadmiol), administré par voie intramusculaire à des chiens et des lapins, se résorbe très lentement. Il dose encore 50 p 100 de la substance au lieu d'application deux semaines après l'injection; 20 p 100 sont encore retrouvés au point d'impact 8 semaines après. Dans ce cas on détecte 20 p. 100 du sel dans le foie, 15 p . 100 dans les reins et 1,5 p. 100 dans les matières fécales.

Il apparaît ainsi que le foie fixe beaucoup plus le cadmium que le rein. Les autres organes, ainsi que les glandes génitales très fortement hyperémiques après le traitement au cadmium, ne retiennent presque pas le métal.

Injecté par voie intraveineuse, le cadmium quitte rapidement le sang et se rencontre surtout dans le foie, puis les reins. Ces résultats sont confirmés par Truhaut et Boudene (1954) sur le rat et le lapin au cours des intoxications aiguë, subaiguë et chronique.

Ils sont aussi vérifiés par les recherches effectuées avec le cadmium radioactif (^{115}Cd) par Potts et Coll. (1950), Friberg (1952), Decker, Byerrum et Hoppert (1957), Anwar et Langham (1962), Fayle (1964).

Truhaut et Boudene (1954) ont décelé la présence de cadmium dans la bile d'un lapin sacrifié à la suite d'une intoxication chronique. Prodan (1932) avait déjà souligné cette localisation.

Il est intéressant de noter la grande affinité du cadmium pour les reins. En effet, à l'état normal, on y retrouve des quantités relativement importantes de ce métal chez l'homme et les animaux (Kochmann 1925, Malyuga 1949, Schroeder et Balassa 1961) et cet organe continue à fixer des quantités notables de cadmium exogène. Toutefois, remarquons que le rein n'a pas la capacité de fixation du foie.

Au cours des intoxications chroniques, le cadmium est stocké également au niveau de la rate. Cette fixation a été mise en évidence par Hessel (1925), Prodan (1932), Truhaut et Boudene (1954). Le pancréas fixe également le cadmium mais en très faible quantité (Anwar et Langham 1962).

Les glandes surrénales, les testicules fixent des taux relativement importants de cadmium (Truhaut et Boudene 1954). Ces mêmes auteurs citent un cas où une quantité notable de ce métal a été décelée après une intoxication chronique, dans la moelle osseuse d'un

lapin. Le tissu cérébral retient très faiblement le cadmium. Ceci a été remarqué déjà par Hessel (1926) et confirmé par Friberg (1952) à l'aide du cadmium radioactif (^{151}Cd).

Une accumulation pulmonaire après inhalation de dérivés cadmiques a été mise en évidence par Barrett et Coll. (1947), Potts et Coll. (1950).

Bien que le cadmium provoque au niveau de l'os des lésions décelables radiologiquement, sa fixation par le tissu osseux reste faible. Prodan en 1932 avait déjà noté un dépôt de cadmium au niveau de l'os; Truhaut et Boudene (1954) aux cours de leurs expériences sur lapins et rats, n'ont retrouvé que de très faibles quantités de cadmium dans l'os. De leur côté, Hessel (1926) et, plus récemment, Potts et Coll. (1950), Friberg (1952), Decker et Byerrum (1957), étudiant la répartition du ^{115}Cd dans l'organisme, n'ont décelé que très peu et même pas de radioactivité au niveau de l'os.

L'intoxication chronique entraîne une fixation du cadmium au niveau des phanères (poils-peau); les dents sont dépourvues de toute trace.

Après une administration quotidienne de 0,65 mg/kg de cadmium, pendant deux mois, on retrouve celui-ci dans le sang des rats ainsi traités à la concentration de 1 à 2 μg/ml (Friberg 1952-1955). Ce métal se fixerait surtout sur les globules rouges (Friberg 1952, Truhaut et Boudene, 1954). On le retrouve cependant, en très faible quantité dans le plasma. Avec le ^{115}Cd, Carlson et Friberg (1957) ont constaté que 90 p 100 du cadmium retrouvés dans le sang étaient fixés sur les érythrocytes. L'électrophorèse sur gel d'amidon du produit de l'hémolyse, a montré une fixation quantitative du cadmium au niveau de l'hémoglobine.

La présence du cadmium dans le plasma n'a pas été confirmée par les expériences de Bonnell et Coll. (1960) sur des rats soumis à une intoxication chronique par le chlorure de cadmium administré par voie intra-péritonéale.

Elimination

En intoxication aiguë, le cadmium, injecté par voie intraveineuse, disparaît rapidement du sang (Hessel 1926).

Alsberg et Schwartze (1919), Hessel (1926) soulignent le fait que les quantités de cadmium éliminées sont faibles, même après des injections répétées de quantités relativement grandes.

L'élimination du toxique se fait continuellement tant par les reins que par l'intestin. Tandis que le cadmium apparaît dans l'urine dès les premiers jours, il n'apparaît dans les selles qu'à partir

du cinquième jour. Cependant l'élimination urinaire des premiers jours est négligeable. Les travaux de Truhaut et Boudene (1954) sur le lapin et le rat montrent que « ce n'est qu'après l'administration d'un certain nombre de doses, nombre d'autant plus élevé que ces dernières sont plus petites, que le taux de cadmium augmente brusquement, comme si l'élimination rénale nécessitait, pour se déclencher, une saturation préalable de l'organisme ». Ceci rejoint les résultats obtenus par Friberg (1952-1956) et se trouve confirmé par les travaux de Decker et Byerrum (1957) qui n'observent pas ou très peu d'élimination urinaire après une injection intraveineuse de sel de cadmium chez le rat, alors que 20 p. 100 de la quantité administrée sont éliminés par les matières fécales 72 heures après l'administration.

L'élimination biliaire du cadmium, bien qu'elle ne soit pas présente dans tous les cas d'intoxication, pourrait expliquer, selon Truhaut et Boudene, les concentrations assez élevées trouvées dans l'estomac, l'intestin après une administration sous-cutanée d'un sel de cadmium.

VI. — LESIONS TISSULAIRES PROVOQUEES PAR LE CADMIUM.

Le cadmium, en intoxication aiguë, comme en intoxication chronique, détermine des lésions anatomiques au niveau de divers organes : poumons, foie, reins, intestins.

Les examens anatomo-pathologiques effectués par De Simone (1893), Athanasiu et Langlois (1896), Severi (1896), Panseri (1904), Alsberg et Schwartze (1923), Legge (1924), Otto (1925), Prodan (1932) ont montré : — une congestion des bronches et des poumons avec bronchopneumonie interstitielle, œdème, emphysème et hémorragie subpleurale — une dégénérescence du foie avec nécrose et foyer hémorragique — une dégénérescence et une nécrose tubulaire des reins avec desquamation des cellules épithéliales.

Au niveau de la moelle, Kobert (1893), Prodan (1932) et surtout Briganti (1940) qui effectua des essais sur les lapins intoxiqués par l'oxyde de cadmium administré sous forme d'aérosols, et par le sulfate de cadmium injecté par voie sous-cutanée, notent une leucopemie, une granulocytopémie et une thrombocytopémie. L'examen histologique des divers organes réalisé par Wilson, De Eds et Cox (1941) montre une hypertrophie du myocarde, une pancréatite subaiguë, une dégénérescence de l'épithélium des tubes contournés des reins. Les mêmes observations ont été faites par Ceresa (1945)

sur le cobaye. Cet auteur a noté, également, une hémosidérose de la rate, une hémorragie au niveau des surrénales et des muqueuses intestinales.

L'autopsie révèle, chez des rats exposés à des aérosols d'oxyde de cadmium ou de chlorure de cadmium un œdème pulmonaire aigu avec prolifération de fibroblastes (dès le 3e jour) et hémorragies intra-alvéolaires massives (après le 9e jour) (Patterson 1947). Des observations analogues ont été faites sur le chien par Harrison et Coll. (1947) après inhalations d'aérosols de chlorure de cadmium.

Friberg (1950) retrouve ces résultats au cours de recherches effectuées sur des lapins auxquels on administre le sel de cadmium par voie sous-cutanée ou par inhalation. Cependant, il précise l'importance de la néphropathie révélée par l'examen microscopique des reins.

Guarino (1953) confirme ces observations, mais n'a pas noté de lésions au niveau du myocarde.

En 1960, Bonnell et Coll., Axelson et Coll. (1966) ont étudié avec plus de précision les lésions rénales chez le rat et le lapin provoquées par le cadmium. Ces recherches ont suggéré un processus toxique progressif aboutissant à une pyélonéphrite chronique, avec atrophie et distorsion des tubes.

Malgré la fixation, signalée par certains auteurs, du cadmium au niveau de l'os, malgré les pseudofractures que ce métal provoque, aucun chercheur n'a noté la présence de lésions anatomo-pathologiques du tissu osseux.

Alsberg et Schwartze (1919-1923) ont signalé chez le rat une « coloration bleue du testicule » après l'administration parentérale du cadmium, mais ils n'ont pas approfondi cette observation. Parizek (1956-1959) apporte un éclaircissement sur ces lésions testiculaires : atrophie avec dégénérescence totale de la fonction endocrine. D'autres auteurs Kar et Das (1960-1962), Gunn, Gould et Anderson (1961-1963), Allanson et Deanesly (1962), Chiquoine (1963-1964) observent une nécrose progressive et complète du testicule débutant par un stade d'œdème et d'hémorragie interstitielle entraînant une desquamation cellulaire. Ces lésions tubulaires sont irréversibles.

Les travaux de Fabre (1964-1966) ont précisé ces résultats et montré que le cadmium « provoque, chez le rat, des lésions localisées au niveau du territoire de l'artère spermatique. Ce sont des altérations dégénératives débutant dans le tissu interstitiel et irréversibles pour la lignée séminale ». Le zinc aurait un rôle protecteur pour les vaisseaux et les tubes spermatiques; protection d'autant plus remarquable que le besoin en zinc au niveau des cellules du testicule est faible.

Athanasiu et Langlois (1896) avaient déjà noté que l'injection intraveineuse de sulfate de cadmium, chez le chien, provoque une hémolyse nette accompagnée d'une diminution de la résistance des érythrocytes.

Chez les lapins intoxiqués, le cadmium présent dans le sang est lié à l'hémoglobine dans les érythrocytes (Berlin-Friberg 1960).

Un taux élevé de transférrine est observé chez les rats exposés à des vapeurs d'oxyde de cadmium (Lawford, 1961).

En évaluant les protéines du sérum, Berlin et Piscator (1961) remarquent une augmentation du volume du plasma; cette dilution serait un des facteurs de l'anémie cadmique, et la diminution du taux de l'albumine ne serait donc pas singificative d'une diminution véritable de l'albumine totale.

Axelsson et Piscator (1966) ont étudié les modifications des protéines sériques au cours de l'intoxication par le cadmium : des lapins reçoivent des injections sous-cutanées de chlorure de cadmium (0,25 mg de Cd/kg/jour) pendant 24 semaines. Ils ont noté une réduction initiale du taux de l'albumine et une augmentation des α et β globulines; vers la fin de l'observation, le taux des protéines sériques était à nouveau normal. Dans l'état subaigu ces auteurs ont observé une augmentation des γ globulines; les α_2 globulines augmentent au début de l'intoxication puis diminuent.

Du fait de l'anémie hémolytique observée, les protéines des érythrocytes autres que l'hémoglobine peuvent être libérées, atteindre les glomérules et les tubules rénaux. Ceci pourrait expliquer la présence d'une protéine anormale, de faible poids moléculaire trouvée dans l'urine de lapins intoxiqués. (Smith 1962, Axelsson et Piscator, 1966).

VII. — INTOXICATION CADMIQUE CHEZ L'HOMME.

L'action toxique du cadmium chez l'homme a été signalée depuis fort longtemps. Sovet (1858) cite un cas d'intoxication accidentelle : trois domestiques avaient inhalé de fines particules de carbonate de cadmium utilisé comme produit d'entretien pour l'argenterie.

Depuis lors, par suite de l'expansion industrielle, de l'utilisation du cadmium, de nombreux cas d'intoxication aiguë et chronique, chez l'homme ont été enregistrés.

A) *Les Intoxications aiguës*

1. Intoxication aiguë accidentelle.

Les intoxications aiguës accidentelles sont dues à l'ingestion d'aliments souillés ayant été en contact avec des récipients cadmiés (le cadmium est facilement solubilisable par les acides organiques présents dans certaines denrées alimentaires : vin, lait aigre...). Ces intoxications, souvent collectives, sont en général peu graves, car dès l'absorption, le cadmium, du fait de ces propriétés émétiques, est rapidement éliminé, du moins en partie (Gronover et Wohnlich 1927, Formenti 1931, Fotner et Lukas 1934, Champeix 1944, Garber 1946, Fairhall 1949).

Monnet et Sabon (1946) ont observé 300 ouvriers intoxiqués après absorption de vin ayant séjourné dans des brocs métalliques revêtus de cadmium et ont déterminé la quantité de cadmium présente : 100 à 180 mg par litre de boisson. Les ouvriers étaient atteints de gastrite aiguë.

En général, l'intoxication aiguë accidentelle par le cadmium ingéré est caractérisée par la soudaine apparition des symptômes. Une ou trois heures après l'ingestion apparaissent des vomissements, une salivation abondante, diarrhée. Le rétablissement est le plus souvent complet 24 heures après.

2. Intoxication aiguë industrielle.

Alors que le cadmium ingéré produit des désordres gastro-intestinaux, l'intoxication aiguë industrielle par inhalation d'aérosols ou absorption de poussières conduit à des troubles à prédominance pulmonaire. Ces intoxications aiguës professionnelles sont très graves et se caractérisent par une irritation des yeux avec céphalée, vertiges, douleurs abdominales, toux, asthénie et bronchopneumonie. Au cours d'une telle intoxication Spolyar (1944) a enregistré un taux de mortalité de 15 p 100 sur 59 cas examinés.

De nombreux auteurs ont rapporté d'autres exemples d'intoxication due à l'inhalation de vapeurs de cadmium. Ainsi nous pouvons citer Ross (1914) qui signala l'apparition de troubles graves, chez 23 ouvriers. Legge (1924) décrit 3 cas d'intoxication, dont un mortel, chez des sujets qui avaient fondu des lingots de cadmium pendant trois heures dans une salle mal ventilée : ils étaient atteints de maux de tête, de nausées, l'urine était brune.

Shiels et Robertson (1946), Huck (1947), McQueen (1951), Bauer (1955), Tara (1956) décrivent d'autres cas d'intoxication aiguë professionnelle avec toujours la même symptomatologie : céphalées, asthénie, vomissements, diarrhée, toux et foyers broncho-pneumoniques.

Reinl (1953) a enregistré deux cas mortels d'intoxication aiguë par inhalation de vapeurs cadmiques. Chez les 2 patients, il avait

observé une vitesse de sédimentation élevée. Pour Barrett et Coll. (1947) la concentration léthale de cadmium dégagée, au cours de travaux métallurgiques, pour un ouvrier serait, de 2 500 mg/m^3 d'air inspiré.

B) *Les intoxications chroniques.*

Comme le cadmium est souvent associé à d'autres métaux tels que le plomb, le zinc, il est parfois très difficile d'attribuer certaines intoxications chroniques professionnelles spécifiquement à ce seul métal.

Cependant, en 1888, Tracinski avait suggéré que le cadmium pouvait être responsable de certains troubles observés chez les fondeurs de zinc. Ce n'est qu'après 1920, que Stephens, étudiant le cas d'un fondeur de zinc recevant une indemnité pour une intoxication supposée due au plomb, a pensé que le cadmium pouvait être à l'origine des troubles observés. L'autopsie a révélé, en effet, la présence de cadmium dans le foie. Mancioli (1940) signale une rhino-pharyngite chronique chez des ouvriers utilisant le cadmium pour la galvanoplastie.

L'intoxication chronique peut conduire à une altération générale de la santé avec pâleur du visage, perte de poids, anémie accompagnée de troubles respiratoires (emphysème, toux, douleurs thoraciques) et de manifestations digestives (inappetence, nausées) (Nicaud et Lafitte 1942, L'Epee et Coll. 1968).

Le premier signe inconstant de l'intoxication chronique professionnelle est la « dent jaune cadmique » noté par Leborg, Barthelemy, Moline (1946), Princi (1947). Il s'agit d'une pigmentation jaune de l'émail débutant au collet des dents et pouvant atteindre la moitié de la dent, sans aucune altération de la gencive. Barthelemy et Moline décrivent quatre stades dans l'intoxication : la première période, ou période de latence survient après deux ans, environ, d'exposition aux vapeurs cadmiques et ne se manifeste par aucun trouble. Ensuite apparaît le stade 2 annoncé par « l'anneau jaune de la dent » suivi du stade 3, stade douloureux, avec asthénie et douleurs lancinantes surtout au moment de la marche. Le quatrième stade se caractérise par une décalcification, avec fissures transversales dans l'omoplate, le tibia, le fémur, les os du bassin; la démarche devient extrêmement difficile. Plus rarement, le crâne est touché avec fracture nette de la voûte et plage de déminéralisation diffuse. Ces cas d'ostéoporoses et de pseudofractures spontanées ont été observés également par Nicaud et Lafitte (1942), Gervais et Delpech (1963).

Ces derniers auteurs font remarquer que ce n'est qu'après un temps d'exposition long (15 à 20 ans) que ces troubles apparaissent.

L'ouvrier intoxiqué souffre de douleurs diffuses, imprécises, tenaces et rebelles aux antalgiques. L'examen radiologique met en évidence un syndrome de Looser-Milkmann caractérisé par des traits linéaires, pseudo-fractuaires, siègeant au niveau du bassin, aux extrémités supérieures du fémur, aux omoplates. Chez les sujets atteints par de tels syndromes on rencontre très souvent des cals. Gervais et Delpech (1963), après examen de 8 cas, notent, de façon constante, des pseudo-fractures des côtes n'entraînant aucun trouble fonctionnel (elles ne furent révélées que par un examen radiologique).

Outre ces troubles, Friberg (1948-1950), Baader (1951), Massione et Faconti (1953) ont observé de l'emphysème et de l'albuminurie. Bonnell (1955) note ces mêmes symptômes chez les ouvriers intoxiqués par le cadmium. L'emphysème a été vérifié par les examens anatomo-pathologiques réalisés par Lane et Campbell en 1965 sur un cas mortel.

Les lésions rénales se situent au niveau du seul tube proximal constituant une tubulopathie tardive, peu évolutive dont le signe précoce est une protéinurie. Cette protéinurie a été retrouvée par Friberg (1950) chez 80 p 100 de sujets intoxiqués et constatée encore par Bonnell (1965), Holden (1965), Piscator (1962) et Tsuchika (1967). D'autres signes peuvent accompagner la protéinurie tels que: amino-acidurie, glycosurie de type rénal, troubles de la réabsorption du phosphore constituant ansi le tableau clinique du syndrome de Fanconi (Pujol 1970). Cette atteinte rénale tubulaire pourrait expliquer, en partie, les lésions osseuses observées. Les travaux de Schroeder (1965), de Caroll (1966) donnent à penser (mais ceci n'est qu'une hypothèse), que le cadmium présent dans l'environnement humain pourrait être considéré comme un facteur d'hypertension ou de certaines maladies cardio-vasculaires chez l'homme.

Rares sont les troubles nerveux observés. Cependant Nicaud et Lafitte (1942) citent des cas de paraplégie Baader (1951), L'Epee et Coll. (1968) signalent deux cas d'anosmie au cours de l'intoxication chronique professionnelle.

Au fur et à mesure que se développe l'industrie du cadmium, les cas d'intoxication sont plus fréquents et cependant les renseignements concernant les mesures thérapeutiques sont rares. Lafitte (1948) préconise le traitement à base de vitamine D et de gluconate de calcium. Tous les symptômes disparaissent à l'exception de « l'anneau jaune » caractéristique.

Le BAL (2,3 dimercaptopropanol) a été utilisé par Harrison et Coll. (1947) dans le traitement de l'intoxication cadmique expérimentale chez le Chien exposé aux aérosols de chlorure de cadmium. Potts, Simon et Coll. (1950) ont montré que le BAL, administré à

des chiens et des rats avant l'inhalation d'aérosols de chlorure de cadmium, provoquait le maintien de la majeure partie du sel de cadmium dans les poumons, et la mortalité augmentait. Selon ces auteurs, l'efficacité du BAL n'apparaît que si cet antidote est administré dans les premières heures qui suivent l'exposition au toxique. Ceci s'explique par le fait que le BAL augmente l'élimination urinaire du cadmium, il se forme un complexe BAL-cadmium peu dissocié. De ce fait la quantité de cadmium libre, disponible pour des tissus, est très diminuée.

Friberg (1950-1956) administre l'EDTA (éthylène diamine tétra-acétique calcique) à des lapins et des rats après une exposition prolongée à des poussières de cadmium ou après une seule injection d'un sel de cadmium. Il observe une augmentation de l'élimination urinaire de cadmium. Mais si l'accumulation du métal au niveau du foie était diminuée, par contre, la concentration au niveau des reins était augmentée. Pour Friberg, les lésions rénales observées au cours de ces expériences, seraient dues à l'action combinée du cadmium et de l'EDTA Ca. Cependant Cotter (1958) a obtenu de bons résultats dans trois cas d'empoisonnement chronique par le cadmium après avoir administré l'EDTA Ca par voie orale; il faut préciser que les doses d'EDTA choisies (5 à 10 mg/j) étaient nettement inférieures à celles utilisées par Friberg (500 mg/j).

Clement (1962) explique cette diminution de l'agressivité de l'ion cadmium par la formation d'un chelate : EDTA-cadmium.

Il est admis, actuellement, que le cadmium est l'un des métaux les plus toxiques utilisés dans l'industrie. Cependant les moyens thérapeutiques restent insuffisants, aussi doit-on développer les mesures prophylactiques. Ainsi Knop (1953), suggère le port de masque, de gants, des locaux mieux aérés; Schürmann (1953) conseille une surveillance médicale stricte des ouvriers travaillant dans l'industrie du cadmium avec examens pulmonaires, analyses de sang et d'urines. De plus à l'embauche, on devra éliminer les sujets atteints d'affections respiratoire, hépatique ou rénale.

Ces mesures préventives sont encore insuffisantes et l'intoxication cadmique soulève le problème médico-social. L'intoxication par le cadmium a été inscrite sur la liste des maladies professionnelles établie conformément au Traité de Rome de la Communauté économique européenne. Alors que de nombreux pays tels que l'Angleterre, les Etat-Unis ont reconnu et accepté de considérer les lésions dues au cadmium comme une maladie professionnelle, en France, la législation reste muette et l'intoxication par le cadmium ne figure pas dans le tableau des maladies professionnelles. Cependant, il appartient au médecin de déclarer (au Ministre du Travail et de la Sécurité Sociale) les maladies dues à une intoxication cadmique conformément au décret du 3 août 1963.

Deuxième partie

ETUDE DE LA TOXICITE

Parmi les dérivés solubles du cadmium nous avons retenu, pour nos expériences, un sulfate de cadmium hydraté de formule 3 $CdSO_4$ 8 H_2O, de poids mollaire 769,56.

Ce sulfate se présente sous la forme de gros cristaux incolores, prismes clinorhombiques, de saveur styptique.

Sa densité à l'état solide est de 3,09. Peu altérables à l'air, à la température ordinaire, les cristaux commencent à s'effleurir à 80° C. La tension de dissociation atteint une atmosphère à 121° C (Matignon 1912). A cette température, le sulfate de cadmium à 8 molécules d'eau se transforme en monohydrate.

Toutes nos expériences ont été réalisées avec le sulfate de cadmium Merck (3 $CdSO_4$, 8 H_2O) dont les critères de pureté sont les suivants :

Parties insolubles	0,005 p. 100
Chlorure (Cl^-)	0,001 p. 100
Nitrate (NO_3^-)	0,002 p. 100
Fer (Fe)	0,0005 p. 100
Plomb (Pb)	0,005 p. 100
Cuivre (Cu)	0,002 p. 100
Zinc (Zn)	0,01 p. 100
Aluminium (Al)	0,001 p. 100
Parties non précipitables par H_2S	0,25 p. 100

Le sulfate de cadmium est mis en solution dans un soluté salé isotonique. La concentration de ces solutions varie de 0,3 à 30 mM/100 ml et leur pH est de 5,3 — 5,6 à la température ambiante.

Les solutions ainsi obtenues sont limpides et stables.

I. — ETUDE DE LA TOXICITE IMMEDIATE ET DIFFEREE PAR ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUE

A. — MATERIELS ET METHODES

L'étude de la toxicité a été réalisée sur la Souris, le Rat et le Poussin. Nous avons utilisé des :

— Souris blanches (Mus musculus, var. albinos), de souche Swiss, mâles, pesant 25 ± 2 g, âgées de 5 semaines.

— Rats blancs (Rattus norvegicus Berkenhout, var. albinos), de souche Wistar Ag, mâles, pesant 200 ± 20 g, adultes (7 semaines).

— Poussins (Gallus gallus, de race Rhode Island, pesant 30 ± 10 g, âgés de 6 à 10 jours.

Nos essais ont porté sur 350 souris, 450 rats et 300 poussins.

Chez la Souris et le Rat, le sulfate de cadmium a été administré en dose unique, par voie entérale à l'aide d'une sonde œsophagienne et par voie intrapéritonéale.

Les injections par voie sous-cutanée, ont été effectuées uniquement sur le Rat.

Chez le Poussin, la toxicité du sulfate de cadmium a été étudiée après administration par voie intrapéritonéale, également en dose unique.

Les solutions de sulfate de cadmium ont été réalisées dans le soluté salé isotonique. Après des essais préliminaires, nous avons utilisé les concentrations suivantes :

Pour le Rat :

30 mM/100 ml pour la voie entérale
3 mM/100 ml pour la voie sous-cutanée
0,3 mM/100 ml pour la voie intrapéritonéale

Pour la Souris :

3 mM/100 ml pour la voie intrapéritonéale
0,3 mM/100ml pour la voie entérale.

Pour le Poussin :

3 mM/100 ml pour la voie intrapéritonéale.

Le pH de ces solutions varie entre 5,3 et 5,6.

Parallèlement à l'expérience proprement dite, nous avons fait des essais à blanc : des rats, des souris et des poussins reçoivent du sérum physiologique ajusté à un pH = 5,3 et pH = 5,6 à la faveur d'une solution N/10 d'acide sulfurique.

Les animaux ont reçu dans les mêmes conditions expérimentales, des volumes équivalents (0,2 à 2 ml pour un Rat) à ceux injectés ou ingérés au cours de l'expérimentation avec le sulfate de cadmium.

Des animaux témoins n'ayant reçu ni sérum physiologique, ni sulfate de cadmium sont mis en observation dans les mêmes conditions d'élevage et de nourriture que les animaux traités. Pour chacun des essais, nous avons déterminé les caractéristiques numériques de l'agressivité selon la méthode préconisée par CAUJOLLE et MEYNIER (1957).

Pour la clarté de l'exposé il convient de définir certains termes utilisés.

D.M.J.M. : Dose maximale jamais mortelle en 24 heures (DL_0 24 h).

D.m.T.M. :
Dose minimale toujours mortelle en 24 heures (DL_{100} 24 h).

DL_{50} 24 h :
Dose léthale 50 en 24 heures.

Temps de crise :
Temps au bout duquel le nombre de mort n'augmente plus.

Dose infraléthale :
La plus grande dose ne déterminant aucune mortalité quelle que soit la durée de l'observation.

B. — RESULTATS EXPERIMENTAUX

1. — *Détermination des doses léthales.*

Le tableau I réunit les caractéristiques toxicologiques du sulfate de cadmium (D.M.J.M., DL_{50}, D.m.T.M., DL_{50} limite, Temps de crise) après une injection unique de sel de cadmium par les différentes voies et pour les diverses espèces animales étudiées.

Les solutions de soluté isotonique de chlorure de sodium additionnées d'acide sulfurique N/10 afin d'obtenir un pH 5,3 — 5,6 administrées dans les mêmes conditions expérimentales, en dose unique à des Souris, des Rats et des Poussins, ne déterminent aucune mortalité quelle que soit la durée de l'observation.

2. — *Symptomatologie.*

— *Voie intrapéritonéale.*

TABLEAU

TOXICITE IMMEDIATE ET DIFFEREE DU
DE LA SOURIS

	RATS					
	I.P.		V.O.		S.C.	
	$CdSO_4$ mM/kg	Cd métal mg/kg	$CdSO_4$ mM/kg	Cd métal mg/kg	$CdSO_4$ mM/kg	Cd métal mg/kg
Echéances de 24 h						
D.M.J.M.	0,024	2,69	0,120	13,5	—	—
$D.L._{50}$	0,029 ± 0,003	3,34 ± 0,3	1,81 ± 1,35	202,9 ± 151,7	0,153	17,19
D.m.T.M.	0,45	50,58	4,80	539,6	—	—
Echéances distales.						
Dose infraléthale. .	0,024	2,69	0,09	10,12	—	—
Indice d'agressivité. . ..	0,0285 ± 0,001	3,2 ± 0,13	0,6 ± 0,195	67,4 ± 21,9	0,114	12,8
Temps de crise ..	8 J	—	10 J	—	12 J	—

I

SULFATE DE CADMIUM A L'EGARD DU RAT,
ET DU POUSSIN

SOURIS				POUSSINS	
I.P.		V.O.		I.P.	
$CdSO_4$ mM/kg	Cd métal mg/kg	$CdSO_4$ mM/kg	Cd métal mg/kg	$CdSO_4$ mM/kg	Cd métal mg/kg
0,027	3,04	0,42	47,21	0,03	3,37
0,038 ± 0,012	4,23 ± 1,42	0,94 ± 0,12	105,6 ± 13,49	0,162 ± 0,078	18,2 ± 8,77
0,081	9,10	1,80	202,3	0,66	74,18
0,027	3,04	0,42	47,21	0,21	23,6
0,035 ± 0,005	3,94 ± 0,53	0,84 ± 0,096	94,41 ± 10,8	0,132 ± 0,054	14,89 ± 6,07
4 J	—	4 J	—	10 J	—

Chez le Rat et chez la Souris, le sulfate de cadmium détermine une symptomatologie d'intoxication similaire; les réactions toxiques se manifestent dès les premières heures qui suivent l'injection.

L'injection paraît douloureuse, car Souris et Rats réagissent vivement à tout excitus; ils bondissent et prennent une posture agressive. Après 20 à 30 minutes, les animaux se calment, se blotissent les uns contre les autres, paraissent frileux, et ce, aux doses inférieures à 0,024 mM/kg (0,015 et 0,021 mM/kg) pour le Rat et 0,027 mM/kg pour la Souris.

Aux doses voisines de la dose infraléthale, cinquante minutes après l'administration de sulfate de cadmium, la respiration devient haletante, puis nous observons une diarrhée qui est beaucoup plus importante chez le Rat que chez la Souris.

Uniquement, chez le Rat, nous remarquons des troubles de la locomotion; la motilité de l'animal est sévèrement affectée.

De façon générale les Rats et les Souris accusent une perte de poids pendant les 4 premiers jours qui suivent le début de l'intoxication.

Les survivants récupèrent rapidement et ne présentent aucune séquelle de l'intoxication : ils s'alimentent normalement; leur croissance est normale jusqu'à la fin de l'observation (30 jours).

Aux doses fortes (DL_{80} — DL_{100}) l'action du sulfate de cadmium pour le Poussin est foudroyante. A l'encontre des Rats et des Souris, les Poussins manifestent, dans la minute qui suit l'injection du sulfate de cadmium, de violents phénomènes d'excitation accompagnés de vomissement, pouvant provoquer, dans certains cas, la mort.

A cette phase d'excitation, succède un état dépressif : l'animal est abattu, épuisé. La respiration est difficile, et la mort survient, généralement, par arrêt respiratoire.

Les animaux survivants retrouvent assez rapidement leur comportement naturel et s'alimentent normalement.

— *Voie entérale.*

Le Rat et la Souris présentent les mêmes symptômes à l'intoxication par le sulfate de cadmium administré en dose unique et par voie entérale. Les yeux sont exorbités, les paupières souvent closes; une perte de poids est observée pendant les cinq premiers jours même aux doses les plus faibles.

Le signe dominant de l'intoxication par voie entérale est cet état de torpeur qui peut durer chez le Rat, de huit à dix jours pour les doses supérieures à la DL_{50}.

Après cette phase de dépression, les survivants récupèrent rapidement et leur courbe de poids n'accuse aucune modification significative à partir du douzième jour.

— *Voie sous-cutanée.*

Le sulfate de cadmium administré, en dose unique, par voie sous-cutanée, chez le Rat, ne détermine aucun symptôme apparent.

Toutefois nous observons au point d'injection de l'irritation, voire des suppurations et des nécroses pour les doses élevées.

Le sulfate de cadmium ne semble pas être la cause de ces phénomènes. En effet, les solutions de sérum physiologique ramenées à pH 5,3 et 5,6 et injectées au Rat dans les mêmes conditions expérimentales, déterminent les mêmes nécroses. Nous supposons, alors, que ces réactions cutanées sont dues à l'acidité de la solution et non à une action spécifique du sulfate de cadmium.

C. — DISCUSSION ET CONCLUSIONS

L'étude de la toxicité du sulfate de cadmium a été réalisée sur trois espèces animales différentes (Rat, Souris, Poussin) ; les injections uniques sont faites par voie intrapéritonéale, voie entérale et par voie sous-cutanée.

Nos recherches ont été menées dans des conditions expérimentales déterminées sur des lots d'animaux homogènes (350 souris, 450, Rats, 300 Poussins).

L'ensemble de ces travaux permet d'apprécier, comparativement, la variation de la toxicité du sulfate de cadmium en fonction de l'espèce animale éprouvée et des voies d'administration.

Parallèlement à l'étude de la toxicité du sulfate de cadmium, la toxicité du sulfate de zinc a été étudiée au cours d'expériences identiques effectuées dans le laboratoire par Nguyen (1967).

1. La toxicité du sulfate de cadmium varie d'une espèce animale à l'autre. Si nous prenons comme référence l'indice d'agressivité exprimée en mM/kg, le sulfate de cadmium, administré par voie intrapéritonéale est plus agressif pour le Rat (0,0285 mM/kg) que pour la Souris (0,036 mM/kg).

Le Poussin apparaît comme l'animal le plus résistant (0,132 mM/kg), il est respectivement 4,6 et 3,7 fois plus résistant que le Rat et la Souris.

La toxicité immédiate varie de façon notable avec les voies d'administration. La voie entérale représente une agressivité qui est respectivement 21 et 23 fois plus faible que celle observée avec la voie intrapéritonéale pour le Rat et la Souris.

TABLEAU II

DOSES MORTELLES DES DIFFERENTS SELS DE CADMIUM

Composés	Animal	Voie	Caractéristique numérique de l'agressivité	Dose exp. en mg Cd/kg	Dose exp. en mg Cd/mn/m3	Dose exp. en mg sel/kg	Auteurs
Chlorure	Rat	V.O.	DL_{50}	—	—	88	MERK
		»	»	—	—	88	LEHMAN (1951)
		»	»	141	—	—	SPORN et Coll. (1970)
		»	DL	150	—	—	ALSBERG-SCHWARTZE (1923)
		I.V.	DL	2,5-3,0	—	—	»
		S.C.	DL	40-100	—	—	»
	Souris	S.C.	DL	—	—	20	KOCHMANN (1925)
		»	»	—	—	20	FLURY (1956)
	Lapin	V.O.	DL	70-150	—	—	FLURY (1956)
		»	»	70	—	—	ALSBERG-SCHWARTZE (1919-1923)
		»	»	—	—	300-600	MARME (1867)
		V.O.	DL_{24h}	—	—	200	KOCHMANN (1925).
		S.C.	DL	—	—	25-50	FLURY (1956)
		»	»	—	—	50	ALSBERG-SCHWARTZE (1919-1923)
		I.V.	DL	2	—	—	»
		»	»	—	—	2	FLURY (1956)
		»	DL_{50}	—	—	5	GILMANN et Coll. (1946)
		»	DL	—	—	10-20	MARME (1867).
		S/Occip.	DL	50-75	—	—	PENTSCHEM et Coll. (1932).

	Chat	I.V.	DL	—	—	16	Marme (1867)
		»	»	3,5-5	—	—	Alsberg-Schwartze (1919-1923)
		S.C.	DL	25-40	—	—	Flury (1956)
		»	»	25-40	—	—	Alsberg-Schwartze (1919-1923)
		»	»	—	—	300-540	Marme (1867)
	Chien	I.V.	DL	—	—	30	Marme (1867)
		»	»	5	—	—	Alsberg-Schwartze (1919-1923)
		»	»	5	—	—	Flury (1956)
		S.C.	DL	—	—	60-90	Marme (1867)
	Pigeon	S.C.	DL	—	—	15	Marme (1867)
	Grenouille	S.C.	DL	30	—	—	Flury (1956)
		»	»	30	—	—	Kochmann (1923)
Sulfate	Souris	I.P.	DL_{50}/30 J	0,033 ± 0,001	—	—	Bienvenu-Noffre-Cier (1963).
	Chien	S.C.	DL	—	—	27	Flury (1956)
		»	»	—	—	105	»
		»	DL_{50}	—	—	27	Merk
		I.V.	DL	10	—	—	Athanasiu-Langlois (1896)
Bromure	Pigeon	S.C.	DL				
Oxyde	Rat	inhalation	DL_{50}	—	500	—	Barret et Coll. (1947)
	Souris	»	»	—	< 700	—	»
	Cobaye	»	»	—	≈ 3 500	—	»
	Lapin	»	»	—	≈ 2 500	—	»
	Chien	»	»	—	≈ 4 000	—	»
	Singe	»	»	—	15 000	—	»
Stéarate	Souris	I.P.	DL_{50}	4-4,8		—	Yoshikawa et Coll. (1960).

Pour le Rat, la voie sous-cutanée se situe à un niveau intermédiaire : 5,7 fois plus agressive que la voie entérale et 4 fois moins dangereuse que la voie intrapéritonéale.

2. Le tableau II rapporte les doses léthales de divers dérivés du cadmium avancées par certains auteurs. Les conditions expérimentales différentes, la possibilité d'obtenir un produit de plus en plus exempt d'impuretés, l'expression et le calcul des résultats non identiques rendent difficile toute comparaison de ces valeurs avec les nôtres. De plus, aucune précision n'est apportée sur le degré d'hydratation du sel utilisé et les doses léthales sont exprimées sans mentionner ni la durée de survie, ni le pourcentage de mortalité. Néanmoins, nous constatons que nos résultats sont différents de ceux donnés par Alsberg et Schwartze (1923).

Selon ces auteurs, par voie sous-cutanée, la dose léthale, à l'égard du Rat, pour le chlorure de cadmium est de 40 — 100 mg/kg de cadmium métal. Dans nos essais, nous avons obtenu, avec le sulfate de cadmium 12,8 mg/kg de cadmium métal pour l'indice d'agressivité.

Chez le même animal, par la voie entérale, la D.m.T.M. est de 539,5 mg Cd/kg et l'indice d'agressivité 67,4 mg Cd/kg alors que Alsberg et Schwartze indiquent 150 mg Cd/kg.

Seuls Bienvenu, Noffre et Cier (1963) ont étudié la toxicité du sulfate de cadmium chez la Souris (voie intrapéritonéale) : la DL_{50}/30 j. est de 0,0033 ± 0,001 milliat. g Cd/kg soit 3,1 mg Cd/kg. Il apparaît une différence entre ces résultats et les valeurs obtenues au cours de nos expériences :

DL_{50} 24 h	4,20 mg Cd/kg
indice d'agressivité	3,94 mg Cd/kg

le temps de crise étant de 4 jours.

3. Pour la comparaison des doses léthales du sulfate de cadmium avec celles du sulfate de zinc, il est nécessaire de rappeler que le sulfate de cadmium hydraté a pour formule 3 Cd SO_4, 8 H_2O alors que le sulfate de zinc cristallise aussi sous forme d'hydrate mais à 7 molécules d'eau Zn SO_4, 7 H_2O. Les poids atomiques du cadmium et du zinc sont respectivement de 112,41 et 65,37.

Nous avons réuni dans le tableau III le rapport de toxicité du cadmium et du zinc d'après le rapport des DL_{50} limites :

$$\frac{\text{DL 50 limite Zn } SO_4}{\text{DL 50 limite Cd } SO_4}$$

les DL_{50} étant exprimées en mM/kg de produit d'une part et en mg/kg de métal d'autre part.

Il ressort de ce tableau comparatif que le zinc est beaucoup moins toxique que le cadmium et cette différence de toxicité augmente du Poussin au Rat. Chez le Rat, injecté par voie sous-cutanée, le sulfate de zinc est très peu toxique. De grosses quantités de produits sont nécessaires pour déterminer une mortalité très irrégulière et faible (10 p. 100). De plus, de telles administrations provoquent des nécroses dues à l'acidité de la solution pouvant entraîner la mort, à plus ou moins longue échéance, par des phénomènes aspécifiques, (toxémie due aux nécroses), indépendants de la toxicité propre du sulfate de zinc (Nguyen 1967). Par contre, le sulfate de cadmium se révèle toxique et entraîne la mort des animaux à la dose de 0,051 mM/kg soit 1,91 mg Cd/kg (D.m.T.M.).

Nous devons noter que, quelle que soit l'espèce animale éprouvée (rat, Souris ou poussin), quelle que soit la voie d'administration (I.P., V.O.), le zinc et le cadnium déterminent les mêmes symptômes : même dépression accompagnée de diarrhée, motilité difficile chez le Rat, la Souris. Chez le Poussin, on observe une phase d'excitation accompagnée de vomissements faisant place à une phase dépressive. Cette phase d'excitation violente et subite peut être fatale pour le Poussin.

Le cadmium et le zinc ont une toxicité différée : le temps de crise varie entre 4 et 12 jours aussi bien chez le Rat, la Souris que chez le Poussin et quelle que soit la voie d'administration.

Tableau III

RAPPORT DE TOXICITE ENTRE LE ZINC ET LE CADMIUM

$$\frac{DL_{50} \text{ limite Zinc}}{DL_{50} \text{ limite Cadmium}}$$

	RAT		SOURIS		POUSSIN	
	DL_{50} exp. en mM/kg	DL_{50} exp. en mg/kg	DL_{50} exp. en mM/kg	DL_{50} exp. en mM/kg	DL_{50} exp. en mg Cd/kg	DL_{50} exp. en mg Cd/kg
I.P.	77,89	15	26,50	5,07	10,45	2,02
V.O.	39,80	7,74	13,32	2,58	—	—
S.C.	—	—	—	—	—	—

II. — ETUDE DE LA TOXICITE IMMEDIATE PAR PERFUSION INTRAVEINEUSE CONTINUE

La perfusion intraveineuse continue a été adoptée afin d'épuiser progressivement les réserves de l'organisme vis à vis du toxique sans qu'une récupération, même partielle, soit possible.

A. — MATERIELS ET METHODES

La toxicité immédiate du sulfate de cadmium a été éprouvée sur 6 espèces animales :

— Pigeons (Columba domestica L, race commune), mâles ou femelles, pesant 500 ± 150 g, anesthésiés au mébubarbital (éthyl 5 méthyl-butyl 5 malonyl urée), Nembutal du laboratoire Abbott à la dose de 20 mg/kg I.P.

— Poulets (gallus L, race Rhode Island), mâles ou femelles, d'environ 3 mois d'âge, pesant 1250 ± 350 g, anesthésiés au Nembutal (20 mg/kg I.P.).

— Rats blancs, mâles (Rattus norvegicus Berkenhout, var. albinos) de souche Wistar Ag, de poids 270-370 g, anesthésiés à l'hydrate de chloral (2 g/100 ml) à la dose de 0,40 g/kg, I.P.

— Lapins mâles, adultes (Oryctolagus cuniculus L, souche Bourgogne), pesant 2,500 ± 0,5 kg, séparés en 2 groupes : l'un anesthésié à l'uréthane (25 g/100 ml - 1 g/kg, I.P.), l'autre non anesthésié.

L'utilisation des animaux non anesthésiés permet, par comparaison avec les résultats obtenus sur les animaux anesthésiés, d'étudier l'interférence des anesthésiques sur la toxicité du sulfate de cadmium.

— Chats (Felis cattus) et Chiens (Canis familiaris), des deux sexes, sont de races diverses. Pour les Chats, le poids moyen est de 2 ± 0,5 kg et pour les Chiens le poids varie de 6 à 27 kg. Ces animaux sont anesthésiés au chloralose (1 g/100 ml) aux doses respectives de 80 mg/kg, I.P. et de 100 mg/kg, I.V. pour le Chat et pour le Chien.

Après des essais préliminaires, la concentration et la vitesse de perfusion ont été choisies telles que l'animal meurt en 60 ± 10 minutes.

Le sulfate de cadmium a été mis en solution aqueuse dans un soluté salé isotonique à la concentration de 0,5 mM/100 ml pour le Pigeon et le Poulet et de 1 mM/100 ml pour le Rat, le Lapin, le le Chat et le Chien. Le pH de ces solutions varie de 5,3 à 5,6.

Le sulfate de cadmium a été perfusé par la veine brachiale chez le Pigeon et le Poulet, par la veine jugulaire chez le Rat, par la veine fémorale chez le Chat et le Lapin et par la veine saphène chez le Chien.

Parallèlement à l'expérience proprement dite, des expériences témoins ont été réalisées avec des solutions de soluté salé isotonique ajustées au même pH que les solutions de sulfate de cadmium, c'est-à-dire pH 5,3 et 5,6.

Pour le Pigeon, le Poulet et le Rat nous enregistrons l'électrocardiogramme avec l'électrocardiographe « Mingograf 42 » (Elema Schonander). Le silence de toute activité électrique du cœur a été choisi comme critère de la mort.

Pour le Lapin, le Chat et le Chien, le moment de la mort a été déterminé par l'étude de l'enregistrement de la pression artérielle générale et des mouvements respiratoires.

La pression artérielle générale a été enregistrée à la carotide droite au manomètre à mercure pour le Lapin et le Chat, et à l'artère fémorale droite pour le Chien. Pour ce dernier nous enregistrons également la pression fémorale récurrente de la patte qui offre l'image de la vasomotricité périphérique.

Nous suivons les modifications de la respiration par l'enregistrement de la pression endotrachéale par l'intermédiaire d'une valve spéciale inoxydable et d'un tambour de Marey (Pham Huu Chanh 1963-1967).

Chez les Chiens des prélèvements de sang ont été faits avant la perfusion, trente minutes après le début de la perfusion et aussitôt après la mort de l'animal, afin d'étudier les variations de la glycémie et de la cholestérolémie au cours de l'intoxication.

Les doses léthales en 60 ± 10 minutes sont déterminées en fonction du poids. Nous calculons ensuite les doses léthales moyennes X du sulfate de cadmium vis à vis des diverses espèces animales étudiées. Les limites de confiance relatives au seuil de probabilité $p = 0,05$ sont données par la formule :

$$\bar{x} \pm t \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{i=n} (Xi - X)^2}{n(n-1)}}$$

n = nombre d'essais x_i

t = valeur lue dans la table de Student pour (n-1) degré de liberté et le seuil de probabilité p = 0,05.

Dans des conditions identiques l'étude de la toxicité du sulfate de zinc par perfusion intraveineuse a été réalisée par NGUYEN (1967). Ce travail nous permet d'effectuer une étude comparative de la toxicité du cadmium et du zinc et des manifestations cardio-vasculaires des animaux intoxiqués.

B. — RESULTATS EXPERIMENTAUX

1. *Détermination des doses léthales*

Nos expériences ont été réalisées sur 25 Pigeons, 15 Poulets, 20 Rats, 35 Lapins, 12 Chats et 22 Chiens.

Le tableau IV réunit les doses léthales en 60 ± 10 minutes et en 60 ± 20 minutes exprimées en millimolles/kg de produit et en mg/kg de cadmium métal.

La perfusion de soluté salé isotonique, ramené à pH 5,3 et 5,6 à la même vitesse que pour la solution de sulfate de cadmium, ne détermine aucune mortalité. Après trois heures de perfusion aucun signe apparent d'intoxication n'apparaît ni sur la pression artérielle, ni sur la respiration, ni sur le comportement général de l'animal.

2. *Symptomatologie.*

— Pigeon - Poulet

Le Pigeon et le Poulet, quoique différemment résistants à l'agressivité du sulfate de cadmium, présentent un tableau d'intoxication similaire. Une dizaine de minutes après le début de la perfusion, nous notons des régurgitations, des vomissements fluides. Les perturbations respiratoires ne surviennent qu'après la trentième minute. Toutefois nous observons, chez le Poulet, un relâchement du sphincter qui ne se produit pas chez le Pigeon.

— Rat.

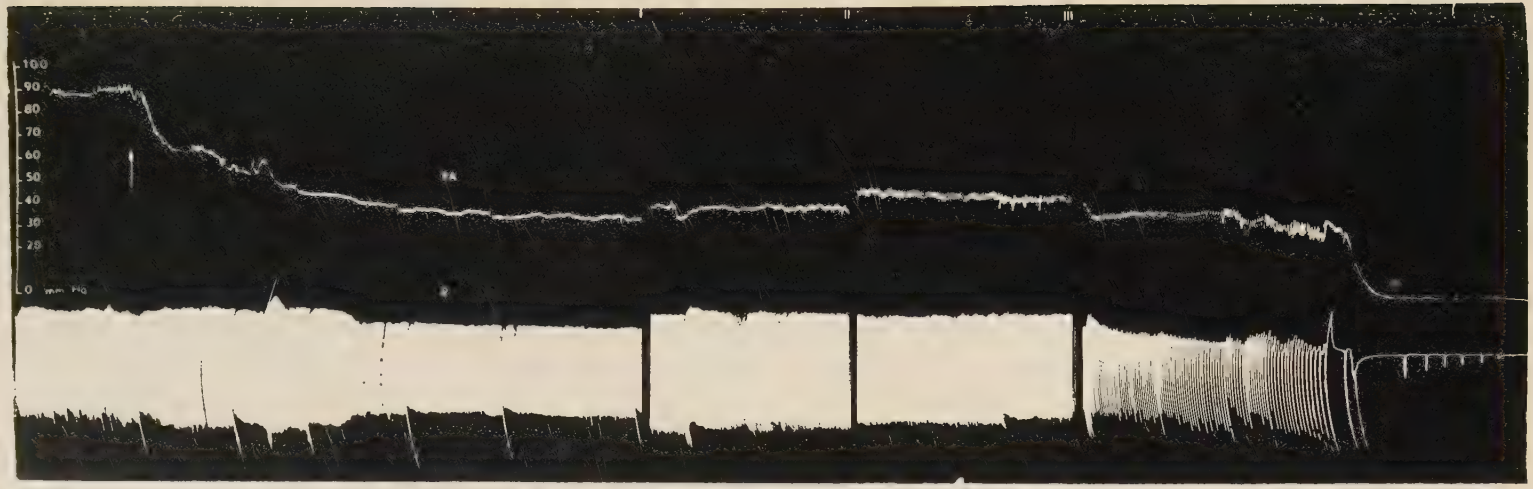
Les signes caractéristiques de l'intoxication au sulfate de cadmium chez le Rat sont d'ordre respiratoires : dès le début de la perfusion, il y a accélération du rythme respiratoire. La respiration demeure haletante pendant toute la durée de survie, sauf avant l'effondrement terminal. La mort est, en effet, précédée de plusieurs apnées, qui sont de plus en plus longues.

— Lapin

Chez le Lapin, l'intoxication au sulfate de cadmium ne se mani-

GRAPHIQUE N° 1

Etude de la toxicité par perfusion intraveineuse continue dans la veine fémorale



Lapin n° 232, mâle, 3 kg. Non anesthésié

De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite P.A.

Pression intratrachéale R.

En I ↟ : début de la perfusion de sulfate de cadmium.

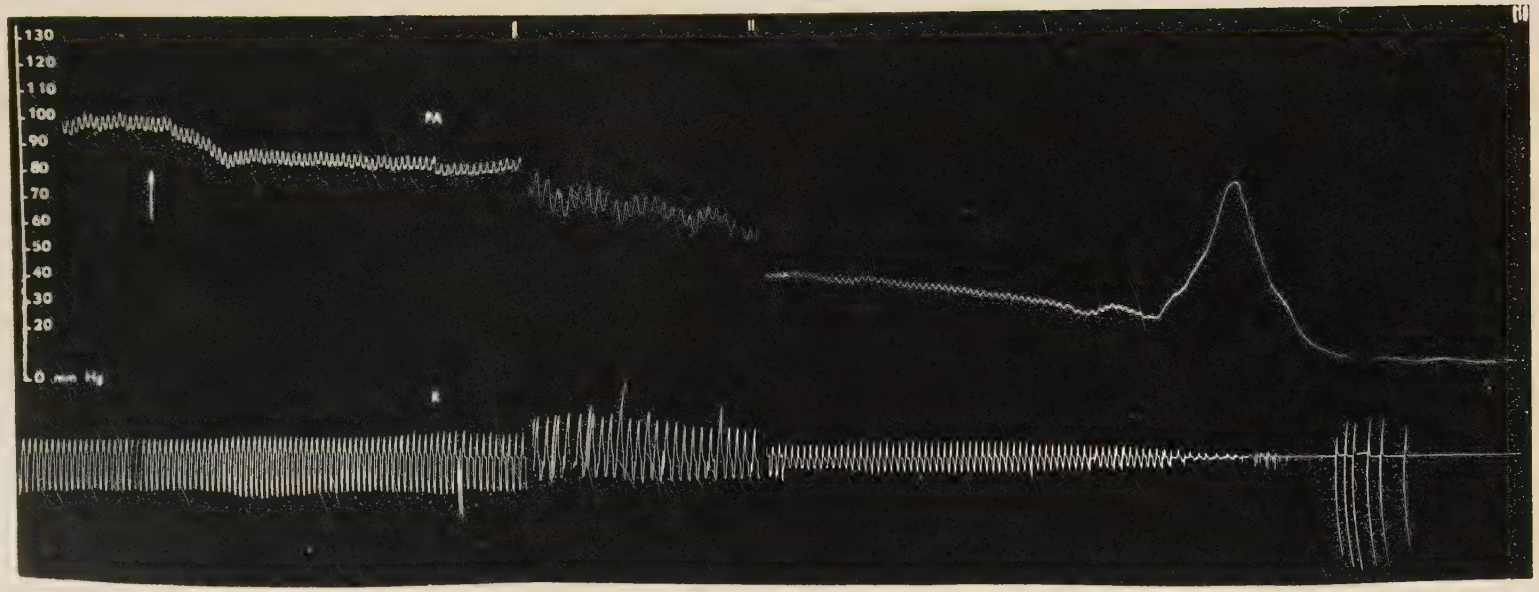
En II : 40 minutes après le début de la perfusion.

En III : 60 minutes après le début de la perfusion.

En IV : 66 minutes après le début de la perfusion.

GRAPHIQUE N° 2

Etude de la toxicité par perfusion intraveineuse continue dans la veine fémorale



Chat n° 3, mâle, 3 kg. Narcose au chloralose. Vagues intacts.
De haut en bas :
Pression artérielle générale enregistrée à la carotide droite P.A.
Pression intratrachéale R.
En I ↑ : début de la perfusion de sulfate de cadmium.
En II : 26 minutes après le début de la perfusion.
En III : 28 minutes après le début de la perfusion.

Tableau IV

TOXICITÉ DU SULFATE DE CADMIUM A L'ÉGARD DES DIVERSES ESPÈCES ANIMALES PAR PERFUSION INTRAVEINEUSE CONTINUE

ESPECES EPROUVEES	DOSES LETHALES			
	60 ± 10 minutes		60 + 20 minutes	
	mM/kg Cd SO_4	mg/kg Cd métal	mM/kg Cd SO_4	mg/kg Cd métal
Poulet anesthésié au Mébubarbital ..	0,135 ± 0,060	15,17 ± 6,74	0,120 ± 0,021	13,48 ± 2,36
Pigeon anesthésié au Mebubarbital ..	0,054 ± 0,096	6,07 ± 10,8	0,057 ± 0,009	6,41 ± 1,01
Rat anesthésié au Chloral	0,075 ± 0,006	8,43 ± 0,67	0,075 ± 0,006	8,43 ± 0,67
Lapin anesthésié à l'uréthane	0,105 ± 0,015	11,8 ± 1,68	0,102 ± 0,0129	11,46 ± 1,45
Lapin à l'état de veille	0,108 ± 0,006	12,13 ± 0,67	0,114 ± 0,009	12,81 ± 1,01
Chat anesthésié au Chloralose	0,075 ± 0,045	8,43 ± 5,05	0,069 ± 0,021	7,75 ± 2,36
Chien anesthésié au Chloralose	0,111 ± 0,009	12,48 ± 1,01	0,096 ± 0,009	10,79 ± 1,01

feste par aucun signe apparent du comportement au début de la perfusion.

Chez le Lapin à l'état de veille comme chez le Lapin anesthésié, les réponses cardio-vasculaires à l'agression du sulfate de cadmium sont identiques. Il semble donc, que l'uréthane n'interfère pas dans la toxicité du sulfate de cadmium.

Le sulfate de cadmium, par perfusion intraveineuse continue, détermine rapidement une chute brutale de la pression artérielle accompagnée d'une légère diminution de l'amplitude respiratoire. Dans certains cas la chute primaire de la pression artérielle est suivie d'une légère remontée. Mais, en général, la pression se maintient à un niveau bas jusqu'à la mort de l'animal.

Dans 50 p 100 des cas, les réactions de défense de l'animal se manifestent par de fortes hausses de la pression artérielle suivies de chutes brutales. Le tracé tensionnel présente un aspect sinusoïdal. La mort s'amorce par une chute brutale de la pression artérielle secondaire à des perturbations d'ordre respiratoires : ralentissement du rythme puis arrêt brutal des mouvements respiratoires (graphique n° 1).

— *Chat*

Les mêmes réactions cardiovasculaires, respiratoires ont été observées chez le Chat anesthésié au chloralose. Toutefois dans 20 à 30 p. 100 des cas, la perfusion du sulfate de cadmium détermine, chez le Chat anesthésié, une forte poussée tensionnelle précédant la dépression.

Chez tous les animaux, la mort est annoncée par de fortes remontées hypertensives, brèves, probablement dues à des décharges d'adrénaline (graphique n° 2).

— *Chien.*

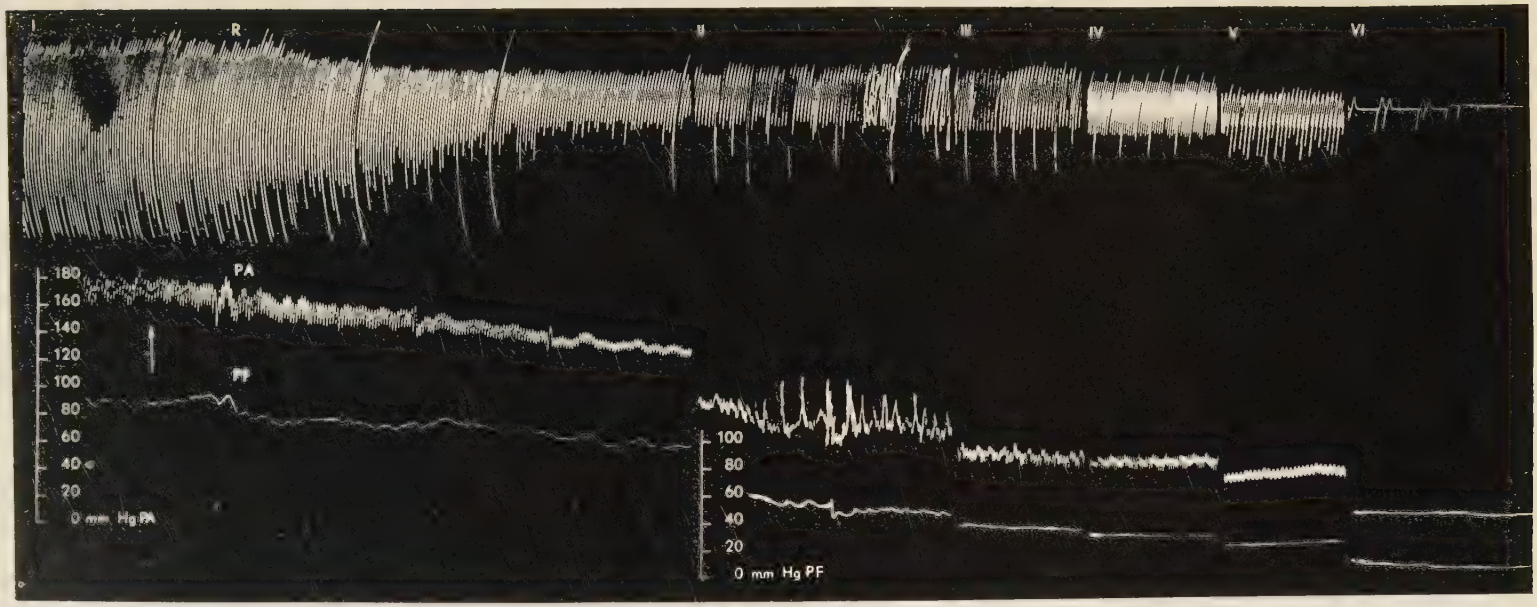
Chez le Chien, dix à quinze minutes après le début de la perfusion, le sulfate de cadmium détermine des vomissements jaunâtres, des mouvements saccadés de tout le corps et parfois des émissions de matières fécales.

La pression artérielle baisse progressivement, et assez rapidement. L'animal reste hypotendu jusqu'à la mort (graphique n° 3). Mais si la vitesse de perfusion est choisie telle que l'animal meurt au bout d'une durée excédant 60 minutes, l'organisme réagit par des poussées tensionnelles, séparées, à intervalle régulier, par des chutes brusques de la pression donnant ainsi un aspect sinusoïdal au tracé tensionnel.

Si la vitesse de perfusion est assez rapide, il y a d'emblée une dépression respiratoire avec diminution de l'amplitude et ralentissement du rythme.

GRAPHIQUE N° 3

Etude de la toxicité par perfusion intraveineuse continue dans la veine saphène



Chien n° 239, mâle, 19,1 kg. Narcose au chloralose. Vagues intacts.
De haut en bas :
Pression intratrachéale R.
Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite, P.A.
Pression fémorale recurrente, P.F.
En I ↑ : début de la perfusion de sulfate de cadmium.
En II : 20 minutes après le début de la perfusion.
En III : 30 minutes après le début de la perfusion.
En IV : 52 minutes après le début de la perfusion.
En V : 77 minutes après le début de la perfusion.
En VI : 79 minutes après le début de la perfusion.

Tableau V

COMPARAISON DES GLYCÉMIES ET DES CHOLESTÉROLÉMIES AU COURS DE L'INTOXICATION AIGUE CHEZ LE CHIEN PAR LE SULFATE DE CADMIUM ET LE SULFATE DE ZINC

	Doses léthales mM/kg en 60 ± 10 minutes	% des variations moyennes de la glycémie		% des variations moyennes de la cholestérolémie	
		30' après le début de la perfusion	Au moment de la mort	30' après le début de la perfusion	Au moment de la mort
$CdSO_4$	0,111 ± 0,009	+ 13,60	+ 24,54	— 9,63	— 19,60
$ZnSO_4$	0,330 ± 0,069	+ 28,57	+ 31,73	— 10,54	— 17,50

Le tableau V rapporte comparativement les pourcentages moyens de variation de la glycémie et de la cholestérolémie observés au cours de l'intoxication aiguë par perfusion intraveineuse continue des sulfates de cadmium et de zinc chez le Chien.

Il ressort de l'examen de ces résultats que le sulfate de cadmium détermine une augmentation de la glycémie et une diminution de la cholestérolémie. Les variations de ces deux constantes biochimiques du sang sont progressives.

C) DISCUSSION ET CONCLUSIONS

1. Par perfusion intraveineuse continue l'agressivité du sulfate de cadmium varie notablement d'une espèce animale à l'autre; elle passe de 1 à 2,5 du Poulet anesthésié au Nembutal au Pigeon anesthésié (Tableau VI).

Le Chat et le Rat présentent la même sensibilité à l'action toxique du produit (DL : 2,81 mg Cd/kg).

La différence de toxicité entre le Lapin à l'état de veille et le Lapin anesthésié est très faible (DL respectives 12,13 et 11,80 mg Cd/kg) ce qui révèle que l'uréthane n'interfère pas de façon significative dans le processus d'intoxication.

2. Sur le plan de la symptomatologie de l'intoxication il y a lieu de distinguer deux phénomènes :

a) le sulfate de cadmium provoque chez les Pigeons et les Poulets des vomissements, des régurgitations absents chez les Chiens, les Chats, les Rats. Chez ces derniers (Chien, Chat) on remarque des relâchements du sphincter, des émissions d'urine, parfois observées chez les Poulets mais jamais chez les Pigeons.

b) Le sulfate de cadmium détermine chez tous les animaux une chute de la pression artérielle : cette baisse est rapide chez le Lapin et le Chien et plus lente chez le Chat. Cependant, chez le Chien la chute tensionnelle est telle que l'animal demeure dans un état hypotendu, alors que chez le Chat et le Lapin la pression se maintient à un niveau notable.

L'effondrement de la pression artérielle provoque la mort des animaux. Il faut noter chez le Chat une décharge brusque d'adrénaline survenant avant la mort.

c) Dans tous les cas le sulfate de cadmium détermine une réduction de l'amplitude respiratoire nette chez le Lapin, discrète chez le Chien, notable chez le Lapin et plus tardive chez le Chat.

Il est intéressant de remarquer que les perturbations respiratoires sont tardives chez le Poulet; chez le Rat, par contre, elles apparaissent dès le début de la perfusion.

Tableau VI

TOXICITÉ COMPARÉE DU SULFATE DE CADMIUM A L'ÉGARD DE DIVERSES ESPÈCES ANIMALES : COEFFICIENT DE RÉSISTANCE PAR RAPPORT AU POULET ANESTHÉSIÉ

ESPECES EPROUVEES	Doses léthales en 60 ± 10 mn		COEFFICIENT DE RESISTANCE
	mM/kg $CdSO_4$	mg/kg Cd métal	
Poulet anesthésié au Mebubarbital ..	0,054 ± 0,096	6,07 ± 10,8	1,00
Rat anesthésié au Chloral	0,075 ± 0,006	8,43 ± 0,67	1,40
Chat anesthésié au Chloralose	0,075 ± 0,045	8,43 ± 5,05	1,40
Lapin anesthésié à l'Uréthane	0,105 ± 0,015	11,8 ± 1,68	1,94
Lapin état de veille	0,108 ± 0,006	12,13 ± 0,67	2,00
Chien anesthésié au Chloralose	0,111 ± 0,009	12,48 ± 1,01	2,06
Pigeon anesthésié au Mebubarbital ..	0,135 ± 0,060	15,17 ± 6,74	2,5

3. L'étude comparative de la toxicité aiguë des sulfates de cadmium et de zinc par perfusion intraveineuse continue nous conduit aux conclusions suivantes

— au niveau de l'appareil respiratoire les deux toxiques ont un comportement différent : le sulfate de zinc détermine une stimulation de l'amplitude respiratoire nette chez le Lapin, discrète chez le Chien et inconstante chez le Chat; alors que le sulfate de cadmium conduit, de façon générale, à une dépression respiratoire.

— Les sulfates de zinc et de cadmium se comportent comme des hypotenseurs chez les animaux étudiés. Cette action hypotensive est importante, dans les deux cas, pour le Chien, car l'animal reste hypotendu pendant toute la durée de l'observation.

Cependant, le sulfate de zinc provoque une hausse de la pression artérielle chez le Lapin à l'état de veille : augmentation discrète mais nette.

— Durant les intoxications aux sulfates de cadmium et de zinc les Chiens chloralosés présentent une augmentation de la glycémie et une baisse de la cholestérolémie (Tableau V).

Si l'agressivité des deux sulfates est comparable au cours d'une telle intoxication et si le Pigeon est dans les deux cas l'animal le plus résistant (tableau VI), le sulfate de cadmium reste, encore, le sel le plus toxique; c'est ce qui apparaît lorsque nous comparons les doses léthales.

III. — ETUDE DE LA TOXICITE A LONG TERME PAR ADMINISTRATION DE DOSES REITEREES

De multiples auteurs ont étudié la toxicité à long terme des sels de cadmium sur diverses espèces animales et par différentes voies d'administration.

Le sel de cadmium (chlorure ou sulfate) a été ajouté à la nourriture des animaux (Chats, Rats) pendant des périodes pouvant atteindre 64 semaines. Ainsi Marme (1867), Schwartze et Alsberg (1923), Jonhs et coll. (1923) ont observé, au cours des expériences, des vomissements, de la diarrhée, pour certaines doses élevées une perte de poids; mais aucun effet cumulatif n'a pu être mis en évidence.

Schwarz et Otto (1925) notent, chez des Lapins intoxiqués durant deux mois et demi par du sulfate de cadmium, administré par voie sous-cutanée, une chute de poids.

Notre étude de la toxicité du sulfate de cadmium, administré à doses réitérées, a pour but de préciser les conséquences d'une telle intoxication sur la survie, le comportement, sur la croissance pondérale des animaux éprouvés. Au terme de ces expériences nous avons effectué des examens anatomopathologiques (les résultats sont rapportés dans un chapitre spécial), des examens hématologiques et biologiques avec dosage du sodium, potassium, calcium, phosphore, urée, glucose, et, établi les formules sanguines.

A) MATERIELS ET METHODES

Nous avons adopté deux séries de recherches :

1. Etude de l'action de doses réitérées de cadmium (comparativement avec celle du zinc) sur le comportement des animaux et de leur influence sur la croissance pondérale des Rats.

2. Etude de l'action du cadmium sur les constantes hématologiques et biochimiques du sang des animaux : le cadmium étant administré par doses réitérées et les dosages étant effectués plusieurs mois après l'arrêt du traitement au cadmium, ceci pour permettre de déceler les effets à long terme de l'action toxique de ce métal.

1. *Effets du cadmium sur le comportement et la croissance pondérale des animaux.*

Nos essais ont été réalisés sur des Rats blancs adultes (7 semaines) de poids homogène 170 ± 10 g. Les animaux groupés par lots de 5 dans des cages. Makrolon, maintenues dans un parfait état de propreté, sont placés dans une pièce aérée, à température constante (20-22° C) et reçoivent une alimentation équilibrée.

Les Rats sont répartis en 8 lots de 10 sujets, soit 2 cages par lot :

— Les animaux des lots I et II sont des témoins.

— Les lots III et IV reçoivent, tous les jours, par voie intrapéritonéale, le 1/25 de la dose infraléthale de sulfate de cadmium (96.10^{-5} mM/kg/J) et les lots V et VI le 1/50 de la dose infraléthale (48.10^{-5} mM/kg/J). Le traitement a duré 40 jours pour les lots III et IV (35 injections) et 65 jours pour les lots V et VI (55 injections). Chacun des animaux testés a donc reçu une quantité totale de sulfate de cadmium entrant dans la gamme des doses toxiques. Tous les deux jours les animaux sont pesés à la même heure et observés. Nous enregitrons toute réaction anormale des animaux.

L'étude statistique de la croissance pondérale (réalisée par M^me^ Bettoli-Moulas) comporte 4 étapes :

a) Calcul des pourcentages d'augmentation du poids de chaque animal par rapport à son poids à la date de la première injection ou à la date correspondante pour les témoins (0 injection).

b) Pour les animaux traités et les témoins, calcul des pourcentages moyens d'augmentation y relatifs à chaque date X (exprimée en jours, l'origine étant prise au jour de l'injection).

c) Recherche d'une transformation. Nous avons été conduits à admettre une régression de la forme $y = a x^2 + b x + c$.

Nous avons, alors, effectué la transformation :

$$Y = \log \left| \frac{y}{a} + \frac{b^2 - 4ac}{4a^2} \right|$$

$$X = \log \left| x + \frac{b}{2a} \right|$$

dans le but d'obtenir, pour les témoins (0 injections), une régression linéaire de la forme :

$$Y = kx$$

Pour chaque dose, on peut distinguer les points correspondants aux dates précédant l'injection, qui jouent un rôle analogue aux témoins (o injection) des points correspondants aux dates suivant l'injection.

d) Etude du parallélisme.

Nous avons utilisé la méthode de l'analyse de covariance (Snedecor 1962) pour comparer les régressions linéaires obtenues après transformation.

α) Vérification entre l'ensemble des témoins (0 injection) et, pour chaque produit, et chaque dose, les observations avant l'injection; il n'y a pas de différences significatives dans le parallélisme et l'élévation. C'était le but recherché par notre transformation.

β) Comparaison des divers traitements aux témoins groupés (0 injection) : nous observons une différence très significative dans le parallélisme.

γ) Comparaison du sulfate de cadmium aux différentes doses : on observe une différence d'élévation significative pour la dose de 1/50 de sulfate de cadmium.

2. *Effets du Cadmium sur les constantes hématologiques et biochimiques du sang des animaux.*

Dans les mêmes conditions expérimentales, nous avons injecté, à des Rats (lots VII et VIII), le sulfate de cadmium aux mêmes doses que précédemment (1/10, 1/25 et 1/50 de la dose infraléthale).

Après 30 injections nous avons arrêté l'expérimentation. Deux mois et cinq mois après le début du traitement, nous avons prélevé le sang par ponction cardiaque afin d'effectuer les dosages biologiques.

1. *Examen hématologique**.

Le sang est prélevé sur anticoagulant « Anticlot ® » (Laboratoire Delagrange).

— Mesure de l'hématocrite.

Cette mesure a été réalisée d'après la microtechnique de Hawksley : le sang est recueilli dans des tubes capillaires héparinés. Une extrémité est fermée et ces tubes sont centrifugés à 1200 tours/min. pendant 5 mn. Un abaque de lecture nous donne directement le chiffre de l'hématocrite.

— Dosage de l'hémoglobine.

L'hémoglobine totale a été dosée colorimétriquement sous forme de cyanométhémoglobine : le réactif de Drapkin lyse les hématies et transforme l'hémoglobine en un composé cyané stable. La mesure colorimétrique avec le spectrocolorimètre de Jobin et Yvon a été faite à la longueur d'onde de 540 nm. L'appareil a été étalonné avec

(*) Avec la collaboration technique de M^me^ Moisand.

une solution d'hémoglobine de titre connu (Hémotrol de l'Institut Merieux).

—Numération des hématies.

La numération des hématies a été effectuée dans une cellule hématimétrique de Thomas après dilution du sang au 1/200 dans le liquide de Marcano à l'aide de pipettes mélangeurs de Potain.

— Numération des Leucocytes.

Le sang, prélevé sur « Anticlot ® », a été dilué au 1/20 dans le liquide de Lazarus qui lyse uniquement les hématies en respectant les leucocytes. La lecture est faite dans la cellule hématimétrique de Malassez.

— Formule leucocytaire.

Après étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre dégraissée, la préparation est fixée à l'aide du colorant de May-Grunwald et coloré par le Giemsa dilué au 1/10. Le frottis est séché puis examiné au microscope.

2. *Détermination des constantes biochimiques du sang* *.

Les analyses biochimiques ont été réalisées à l'autoanalyseur Technicon.

Pour tous les dosages nous avons adopté la méthode par spectrophotométrie par rapport à une gamme de solutions étalons.

—Dosage de l'urémie et de la glycémie.

Simultanément nous dosons l'urée et le glucose sur le plasma obtenu en recueillant le sang sur un anticoagulant (fluorure de sodium et oxalate de potassium).

La technique employée pour le dosage de l'urée a été décrite par Skeggs (1957) et Marsh et coll. (1957) : en milieu fortement acide, la diacétylmonoxime (2,3 butanedione-2-0xime) s'hydrolyse en diacétyl qui réagit sur l'urée en présence d'alun ferrique pour former, par condensation oxydative, les dérivés triaziniques colorés. La coloration ainsi développée est mesurée à 480 nm.

Le glucose a été dosé d'après une adaptation de la méthode manuelle de Hoffman (1937). Elle est basée sur la réaction d'oxydoréduction du ferricyanure de potassium en ferrocyanure par le glucose. La décoloration du ferricyanure est mesurée à 420 nm

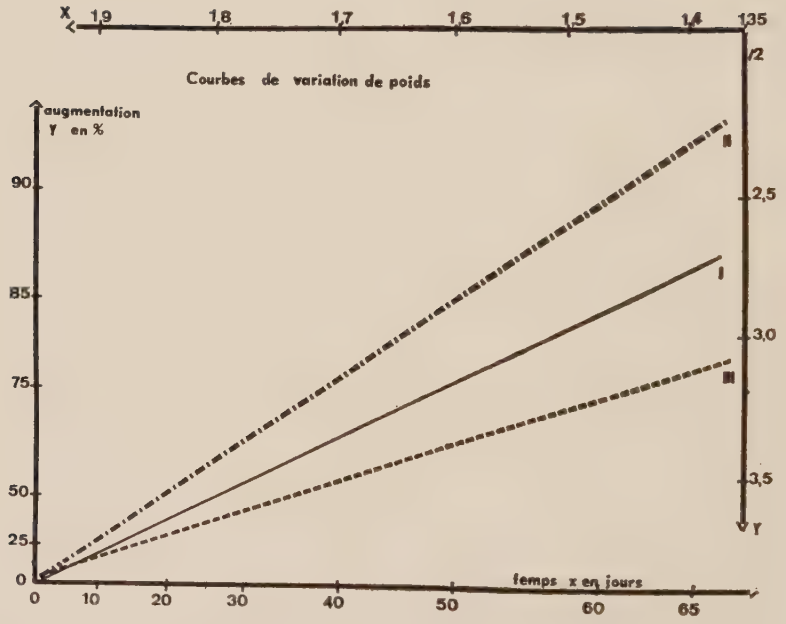
— Les dosages qui suivent sont pratiqués sur le sérum obtenu par séparation naturelle à partir du sang recueilli sur tube sec.

a) Les taux de Ca et de P sont déterminés simultanément d'après

(*) Avec la collaboration technique de M^lle Magna.

GRAPHIQUE N° 4

Courbes de variation de poids (Rats)



Courbe I : Rats témoins.
Courbe II : Rats traités au sulfate de cadmium, 1/25 de la dose infraléthale.
Courbe III : Rats traités au sulfate de cadmium, 1/50 de la dose infraléthale.

les techniques décrites par KESLER et WOLFMAN (1964) pour le Ca, et, en adaptant à l'automation, celle de FISK et SUBBOROW (1925) pour le P.

Le dosage du Ca est basé sur la formation d'un complexe coloré entre le Ca et le complexon crésolphtaléine en milieu basique. L'intensité de la coloration du complexe est mesurée à 580 nm.

Pour le P, la méthode repose sur la formation d'acide phosphomolybdique; cet acide est ensuite réduit par l'acide 1 amino 2-naphtol - 4 sulfonique pour donner, à chaud, un composé coloré. La lecture des densités optiques est faite à 660 nm.

b) Le dosage des ions Na et K est effectué directement, en simultané, sur le même échantillon par photométrie de flamme en utilisant une solution constante de lithium comme étalon interne. Deux cellules photosensibles mesurent l'émission due au Na ou au K d'une part, une 3e, celle due au Li et leur rapport est déterminé en se référant à une gamme de solutions étalons de Na Cl et de K Cl traitées dans les mêmes conditions.

B) RESULTATS EXPERIMENTAUX.

1. *Effets du cadmium sur le comportement et la croissance pondérale des animaux.*

Le sulfate de cadmium a été administré quotidiennement aux doses de 1/25 et 1/50 de la dose infraléthale. Ces injections ont été répétées en nombre suffisant pour que la quantité totale de produit reçue par les animaux soit supérieure à la dose infraléthale. Dans ces conditions expérimentales, le sulfate de cadmium ne détermine aucune mortalité; aucune modification du comportement n'a été observée. Les animaux se meuvent normalement dans leur cage et leurs réflexes sont intacts. Cependant nous devons préciser, qu'au début de l'intoxication (les cinq premiers jours) les rats maigrissent légèrement, ont le poil hérissé. Cet état déficient est de courte durée, les animaux récupèrent rapidement, et rien ne les différencie des témoins.

Le graphique n° 4 réunit les courbes représentant les variations du poids des animaux en fonction du temps. Les équations de régression de ces courbes sont :

Courbe I :
Rats témoins non traités : $Y = 2{,}01\ X - 0{,}002$

Courbe II :
Rats traités au sulfate de cadmium (1/25 de la dose infraléthale) $Y = 2{,}83\ X - 1{,}63$

Courbe III :
Rats traités au sulfate de cadmium (1/50 de la dose infraléthale) $Y = 1{,}34\ X + 1{,}27$

Si nous considérons les pentes de ces droites de régression après transformation, nous constatons que le sulfate de cadmium administré quotidiennement à doses répétées détermine chez les Rats :

— une légère augmentation de la croissance pondérale pour les animaux ayant reçu le 1/25 de la dose infraléthale.

— une légère diminution de la croissance pondérale pour ceux qui ont reçu le 1/50 de la dose infraléthale.

Remarquons que les animaux, auxquels nous injectons le 1/25 de la dose infraléthale, ont reçu 35 injections alors que ceux qui reçoivent le 1/50 de la dose infraléthale ont eu 55 injections.

Il apparaît donc, que le retard de la croissance des animaux n'est pas fonction de la quantité de sulfate de cadmium administré mais, plutôt, de la durée du traitement.

2. *Effets du cadmium sur les constantes hématologiques et biochimiques du sang des animaux.*

Les tableaux VII et VIII groupent les constantes hématologiques et les tableaux IX et X les valeurs de l'urémie, de la glycémie, de la calcémie, de la phosphorémie, de la natrémie et de la kaliémie des animaux ayant reçu le sulfate de cadmium aux doses de 1/25 et 1/50 de la dose infraléthale par voie intrapéritonéale; les dosages ayant été réalisés soit 2 mois, soit 5 mois après le début du traitement.

Il apparaît, à l'examen de ces tableaux, qu'il n'y a pas de modification significative ni dans la formule sanguine, l'hématocrite, l'hémoglobinémie, ni dans les taux de glucose, d'urée, de calcium, de phosphore, de sodium et de potassium sanguins.

C. — DISCUSSION ET CONCLUSIONS

L'étude de la toxicité à long terme, par administrations de doses réitérées quotidiennes (1/25 et 1/50 de la dose infraléthale), dans les conditions expérimentales déjà précisées, nous conduit aux conclusions suivantes :

1. Le cadmium n'a pas d'effet cumulatif , les animaux ne montrent aucun signe apparent d'intoxication; leur comportement reste normal.

2. Le cadmium peut soit retarder, soit accélérer la croissance des animaux et cet effet dépend, non pas de la dose de sulfate de cadmium administrée, mais de la durée du traitement. En effet, la dose de 1/25 de la dose infraléthale (35 injections) favorise légèrement la croissance alors que la dose de 1/50 de la dose infraléthale (55 injections) la retarde. Cette action du cadmium rappelle celle du zinc : le sulfate de zinc par administration de doses réitérées (1/25 et 1/50 de la dose infraléthale) retarde la croissance des ani-

Tableau VII

CONSTANTES HEMATOLOGIQUES DES RATS MALES ET FEMELLES TRAITES PAR LE SULFATE DE CADMIUM ET SACRIFIES 5 MOIS APRES LE DEBUT DU TRAITEMENT

Voie d'administration	Dose	Rats	Hematocrites	Hb en g %	Hématies millions/mm3	Leucocytes milliers/mm3
	Témoins	♂	44	12,9	8 830 000	11 700
		♀	41	12,1	8 150 000	13 100
I.P.	1/25e I.L.	♂	46	13,7	9 450 000	13 400
		♀	44,5	12,1	8 450 000	14 200
	1/50e I.L.	♂	44,5	12,2	9 450 000	12 800
		♀	44,5	12,2	9 100 000	14 200

TABLEAU VIII

CONSTANTES HEMATOLOGIQUES
DES RATS MALES ET FEMELLES TRAITES
PAR LE SULFATE DE CADMIUM ET SACRIFIES 2 MOIS
APRES LE DEBUT DU TRAITEMENT

Voie d'administration	Dose	Rats	Hematocrites	Hb en g %	Hematies millions/mm3	Leucocytes milliers/mm3
	Témoins	♂	45	13,6	9 700 000	12 200
		♀	43	12,7	8 100 000	13 000
I.P.	1/25e I.L.	♂	42,5	13,7	8 800 000	13 600
		♀	43,5	13	8 650 000	13 700
	1/50e I.L.	♂	40,5	13,5	7 450 000	11 850
		♀	43	14	7 950 000	14 500
	1/10e I.L.	♂	44,5	11,6	8 350 000	13 100
		♀	43	13,6	8 700 000	11 800

Tableaux IX

CONSTANTES BIOCHIMIQUES DES RATS MALES ET FEMELLES TRAITES PAR DES DOSES REITEREES QUOTIDIENNES DE SULFATE DE CADMIUM ET SACRIFIES 2 MOIS APRES LE DEBUT DU TRAITEMENT

Voie d'administration	Dose	Rats	Na meq/l	K meq/l	Ca mg/l	P mg/l	Urée g/l	Glucose g/l
	Témoins	♀	144	7,7	99	111	0,43	1,03
		♀	136	7,2	107	66	0,36	1,18
I.P.	1/10e I.L.	♀	138	7,7	101	88	0,42	1,02
		♀	134	6,7	100	75	0,43	1,04
	1/25e I.L.	♂	133	7,8	98	83	0,38	0,98
		♂	136	6,9	96	66	0,42	1,06
	1/50e I.L.	♂	140	5,4	87	78	0,36	1,09
		♂	141	5,8	96	96	0,44	0,97

TABLEAUX X

CONSTANTES BIOCHIMIQUES DES RATS MALES ET FEMELLES
TRAITES PAR DES DOSES REITEREES,
QUOTIDIENNES DE SULFATE DE CADMIUM
ET SACRIFIES 5 MOIS APRES LE DEBUT DU TRAITEMENT

Voie d'administration	Dose	Rats	Na meq/l	K meq/l	Ca mg/l	P mg/l	Urée g/l	Glucose g/l
	Témoins	♂	140	6,5	96	65	0,36	1,18
		♀	142	6,7	99,5	62	0,34	1,60
I.P.	1/25e I.L.	♂	150	7,7	102	100	0,36	1,28
		♀	140	7,5	102	106	0,33	1,12
	1/50e I.L.	♂	131	7,6	98	70	0,32	1,16
		♀	136	6,2	101	81	0,35	1,46

maux. Mais cette diminution de poids est plus importante pour la dose 1/50 de la dose infraléthale que pour la dose 1/25 et ceci serait dû à la durée du traitement (Nguyen 1967).

Nos résultats confirment, dans une certaine mesure, les travaux de Marme (1867), de Schwartze et Alsberg (1923), de Johns et coll. (1928) de Schwarz et Otto (1925), de Wilson et coll. (1941) en ce sens qu'ils ont tous remarqué une perte de poids, voire un arrêt de croissance surtout nette au début de l'expérimentation.

3. Malgré son action sur la croissance pondérale des animaux, le cadmium ne provoque aucune modification des constantes hématologiques, ni des constantes biochimiques du sang des Rats traités. Cette observation confirme encore une fois l'absence d'effet cumulatif : l'intoxication par le sulfate de cadmium dans les conditions expérimentales adoptées ne laisse aucune séquelle. Cependant, notons que nos résultats sont en opposition avec ceux de Schwarz et Otto (1925) : selon ces auteurs le cadmium administré, en doses répétées pendant deux mois et demi, chez le Lapin, entraîne une diminution du taux de l'hémoglobine, une diminution du nombre des globules rouges et une augmentation des leucocytes en particulier des polynucléaires; nous devons cependant souligner que les protocoles expérimentaux sont différents, ce qui rend difficile tout essai de comparaison.

IV. — REPARTITION, FIXATION ET ELIMINATION DU CADMIUM

Par suite de leur solubilité très importante dans l'eau et les acides faibles, les sels de cadmium sont rapidement absorbés dans l'organisme. De nombreux travaux ont été réalisés pour étudier cette absorption et son éventuelle sélectivité. Les résultats obtenus sont concordants en ce qui concerne la fixation privilégiée du cadmium sur le foie, les reins, le pancréas; le milieu sanguin ne servirait que de véhicule. Ces travaux ont été analysés dans la première partie de notre exposé.

Dans ce chapitre, nous allons essayer de préciser les différences de fixation suivant le type d'intoxication, aiguë ou chronique, et l'élimination du cadmium.

A. — MATERIELS ET METHODES

Des Rats Wistar Ag., mâles ou femelles, adultes, d'un poids moyen de 200 g ont servi à notre expérimentation. Pour chaque type d'intoxication et pour chaque échéance 2 à 4 rats ont été traités.

Le toxique est mis en solution dans un soluté salé isotonique à des concentrations variant avec le mode d'intoxication (0,03 mM ou 0,3 mM). Les animaux ont reçu par voie intrapéritonéale :

— soit une dose unique de 0,024 mM/kg de 3 $CdSO_4$, 8 H_2O (6,15 mg/kg = dose infraléthale),

— soit des injections répétées et quotidiennes représentant le 1/10 et le 1/25 de la dose infraléthale.

Aux échéances prévues (1, 2, 4, 8, 16, 24, 48 heures, 10 et 20 jours pour l'intoxication aiguë et 4, 10, 21 et 30 jours pour l'intoxication par doses réitérées) les animaux sont sacrifiés par saignée, les organes sont prélevés et pesés. Une partie aliquote d'environ 200 mg servira pour le dosage.

Pour étudier l'élimination biliaire, les Rats sont anesthésiés au carbamate d'éthyle intra-musculaire (0,25 ml pour 100 g de poids corporel d'une solution aqueuse à 50 p. 100). Après laparotomie, une fistule biliaire est réalisée sur le canal cholédoque, 1 cm en aval du foie, où l'on introduit l'extrêmité d'un catheter. La bile, ainsi recueil-

lie par simple écoulement dans les flacons de comptage, par période de 15 puis 30 minutes, servira au dosage du cadmium. Afin de déceler l'existence possible d'un cycle entéro-hépatique, signe d'une réabsorption intestinale, l'autre extrémité du catheter peut être introduite dans la première anse intestinale d'un deuxième Rat anesthésié et porteur d'une fistule biliaire. Dans les mêmes conditions la bile de ce second Rat est recueillie et analysée.

Le dosage du cadmium a été effectué :

a) soit par spectrophotométrie par absorption atomique, qui s'est révélée être une méthode simple et précise pour effectuer les dosages dans les liquides biologiques. Ainsi le taux de cadmium dans les urines (recueillies par périodes de 24 heures, filtrées pour éliminer les débris alimentaires) provenant d'animaux subissant une intoxication chronique, a été déterminé selon cette technique. L'urine dont la tension superficielle est peu différente de l'eau, peut être nébulisée directement ou après dilution, permettant ainsi d'obtenir des résultats très rapides.

Nous opérons à $\lambda = 2288$ Å au moyen d'un spectrophotomètre de flamme par absorption atomique « Delta Modèle Kulhmann » (Jobin et Yvon).

b) soit par spectrographie d'émission. Après le sacrifice des rats intoxiqués par administration de doses réitérées, les parties aliquotes des organes prélevées et pesées sont desséchées et pulvérisées. C'est sur ces différents échantillons de poudre d'organes que le dosage du cadmium sera réalisé par la méthode de spectrographie d'émission dans l'arc alternatif basse tension (I = 8 A) à l'aide du spectographe à réseau Spex. Nous utilisons la raie 2288 Å du cadmium comme raie d'analyse et la raie 2311 Å de l'antimoine comme étalon interne. Le spectre est étudié par la méthode photographique.

Comme support des gammes étalons, afin d'éviter les effets de matrice, nous avons utilisé de la poudre d'organes de Rat (Oustrin, 1969).

c) soit par scintillation en milieu liquide du cadmium-109 radioactif. Nous avons eu recours à cette méthode beaucoup plus sensible afin de préciser la fixation du cadmium dans certains organes et en particulier dans la bile. Nous avons alors injecté, aux animaux d'expérience, le sulfate de cadmium marqué au ^{109}Cd (C.E.; Ex = 22 kev; T = 470 jours) * soit à la dose infraléthale, soit à la dose égale au 1/10 de l'infraléthale. L'activité de chaque injection était de 0,7 μ Ci. Ce n'est que pour l'expérimentation sur la bile que l'activité a été portée à 7 μ Ci. Les échantillons (150-200 mg) des divers organes sont mis en contact dans les flacons de comptage avec 1 ml

(*) C.E.N. Mol (Belgique).

de solution d'hydroxyde d'Hyamine 10 X * (1 M dans l'alcool méthylique). Les flacons sont ensuite placés à l'étuve à 45°C sur un agitateur de KLINE jusqu'à dissolution complète. L'activité ^{109} Cd est mesurée par scintillation en milieu liquide dans le mélange scintillant de BRAY à l'aide d'un Tri-Carb PACKARD modèle 3315 (Gain 10, Fenêtre 50-500) (OUSTRIN 1969). Pour éviter l'extinction optique presque totale due à l'hémoglobine, les échantillons de sang total (0,2 ml) sont traités par le diméthylsulfoxide (0,2 ml) afin de dénaturer l'hémoglobine, puis par le peroxyde d'hydrogène à 30 p. 100 pour décolorer (OUSTRIN et coll. 1970). On opère ensuite comme pour les autres échantillons biologiques non colorés.

Au cours de cette expérimentation, les os longs (fémurs) ont été prélevés, lavés et séchés puis broyés. Une prise d'essai voisine de 200 mg est mise en suspension à l'aide du C.A.B.-O-Sil * dans le milieu scintillant de BRAY pour permettre le dosage.

Ce dosage du cadmium par l'intermédiaire d'une traceur, le cadmium-109, avait pour but de mettre en évidence soit un renouvellement dans la fixation du cadmium dans les organes, soit une accumulation constante.

B) RESULTATS EXPERIMENTAUX.

1. *Fixation.*

Une injection unique intrapéritonéale de sulfate de cadmium en solution dans un soluté salé isotonique, à la dose infraléthale, entraîne une fixation importante de cadmium dans le foie et de façon plus discrète mais aussi durable dans le pancréas, les reins puis dans la rate, les poumons, les surrénales, les gonades. (Tableaux XI et XII).

L'os fixe le cadmium en faible quantité, mais cette localisation est très rapide (Tableau XVI).

Au cours de l'intoxication par administration de doses réitérées correspondant au 1/10 de la dose infraléthale, si la dernière injection seule est constituée de ^{109}Cd, nous remarquons que la fixation de cette seule dose est aussi importante que lors de l'administration d'une dose unique (Tableau XIII).

Si pendant 15 jours nous injectons aux Rats des doses égales au 1/10 de la dose infraléthale de ^{109}Cd, la fixation est encore la même que pour une dose unique infraléthale (Tableau XIV). Quelle que soit l'expérience décrite, les os fixent toujours le cadmium.

2. *Elimination.*

(*) Rohm and Haas.
(*) Godfrey L. Cabot Inc.

TABLEAUX XI

DOSAGE DU CADMIUM PAR SPECTROPHOTOMETRIE D'EMISSION DANS LES ORGANES DE RAT APRES UNE INTOXICATION PAR DOSES REITEREES

(Résultat exprimés en μg Cd/organe)

Echéances / Organes	4 jours		10 jours		21 jours		30 jours	
	1/10e I.L.	1/25e I.L.	1/10e I.L.	1/25e I.L.	1/10e I.L.	1/25e I.L.	1/10e I.L.	1/25e I.L.
Foie	159,4	74,5	156,03	161,1	304,2	207,03	584,4	394,6
Rate	2,2	14,3	5,2	17,5	3,37	2,80	4,8	4,7
Reins	10,4	7,9	11,08	15,6	15,1	17,9	51,9	51,2
Poumons	2,1	1,3	1,9	2,6	3,1	3,1	6,3	3,1
Cœur	1,8	0,5	traces	1	3,9	4,1	4,0	5,9
Cerveau	traces	traces	traces	traces	traces	traces	1,7	traces
Gonades	0,6	1	traces	traces	2,1	traces	2,6	2,1
Surrénales	0,5	traces	0,3	0,2	traces	traces	0,5	0,2
Os	0,3	traces	traces	traces	traces	traces	traces	traces

TABLEAU XII

POURCENTAGES DE L'ACTIVITE ^{109}Cd,
INJECTEE SOUS FORME DE SULFATE DE CADMIUM (↓ I.P.),
DANS LES ORGANES DU RAT

1 injection I.P. à la dose infraléthale

Organes	ECHEANCES								
	1 h	2 h	4 h	8 h	16 h	24 h	48 h	10 j	20 j
Foie	46,53	60,65	64,96	59,51	73,38	68,99	71,88	61,88	68,94
Reins	0,90	1,18	1,02	1,39	1,87	1,90	2,63	3,32	3,09
Pancréas	2,82	1,47	2,07	2,23	2,55	2,44	1,86	2,01	1,95
Rate	0,34	0,43	0,55	0,62	0,29	0,65	0,42	0,37	0,38
Poumons	0,21	0,27	0,22	0,20	0,28	0,27	0,22	0,38	0,17
Cœur	0,20	0.26	0,20	0,22	0,20	0,20	0,23	0,12	0,09
Testicules	0,29	0,31	0,25	0,19	0,20	0,22	0,17	0,22	0,18
Ovaires	0,10	0,12	0,13	0,05	0,09	0,07	0,06	0,06	0,04
Surrénales	0,035	0,03	0,025	0,025	0,045	0,020	0,035	0,020	0,020

TABLEAUX XIII

POURCENTAGES, DE L'ACTIVITE ^{109} Cd INJECTEE SOUS FORME DE SULFATE DE CADMIUM, DANS LES ORGANES DE RAT

Intoxication par injection de doses répétées 1/10^{e} I.L. de Cd SO_4

Organes	1 ↓ ^{109} Cd après 8 ↓ $CdSO_4$		1 ↓ ^{109}Cd après 28 ↓ $CdSO_4$		
	24 h		2 h	24 h	48 h
Foie	55,69	56,64	52,17	62,20	72,41
Reins	2,23	1,46	1,08	2,68	2,88
Pancréas	1,56	1,67	1,52	1,89	1,72
Rate	0,33	0,36	0,22	0,23	0,64
Poumons	0,23	0,14	0,15	0,15	0,25
Cœur	0,15	0,14	0,16	0,15	0,18
Testicules	0,11	0,13	0,20	0,10	0,10
Ovaires	0,06	0,07	0,06	0,06	0,08
Surrénales	0,02	0,02	0,025	0,03	0,025

TABLEAUX XIV

POURCENTAGES, DE L'ACTIVITE ^{109} Cd INJECTEE SOUS FORME DE SULFATE DE CADMIUM, DANS LES ORGANES DE RAT

Intoxication par injection de doses répétées de 1/10^{e} I.L. ^{109} Cd SO_4

ORGANES	NOMBRE D'INJECTIONS						
	1	2	3	4	5	8	11
Foie	75,54	55,16	35,33	57,67	52,02	58,97	58,27
Reins	4,59	1,61	1,77	1,81	1,51	3,30	3,05
Pancréas	3,10	2,22	2,23	2,72	2,21	3,01	1,18
Rate	0,96	0,26	0,34	0,52	0,37	0,38	0,22
Poumons	0,54	0,19	0,17	0,16	0,18	0,20	0,39
Cœur	0,24	0,11	0,10	0,13	0,12	0,17	0,11
Testicules	0,33	0,15	0,15	0,12	0,13	0,16	0,13
Ovaires	0,10	0,05	0,06	0,06	0,09	0,03	0,01
Surrénales	0,03	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,01

Tableaux XV

ACTIVITE DU ^{109} Cd DANS LA BILE APRES UNE INJECTION DE 7 μCi DE ^{109}Cd SO_4

TEMPS	ACTIVITE/5 mn
0 mn - 15 mn	69
15 mn - 30 mn	476
30 mn - 45 mn	2 390
45 mn - 60 mn	4 579
60 mn - 1 h 15	6 369
1 h 15 - 1 h 30	6 629
1 h 30 - 1 h 45	6 923
1 h 45 - 2 h	8 934
2 h - 2 h 30	10 519
2 h 30 - 3 h	13 216
3 h - 3 h 30	9 014
3 h 30 - 4 h	7 341
4 h - 4 h 30	4 804
4 h 30 - 5 h	4 768
5 h - 5 h 30	2 939
5 h 30 - 6 h	2 092

Tableau XVI

FIXATION AU NIVEAU D'UN OS LONG DU ^{109} Cd
EXPRIMEE EN Cp/mn/g DE POIDS FRAIS
(CHAQUE INJECTION PRESENTE UNE ACTIVITE DE 0,7 μ Ci,
QUELLE QUE SOIT LA DOSE DE Cd SO_4)

ECHEANCES	1 h	2 h	4 h	8 h	16 h	24 h	48 h	10 j	20 j
1 Dose I.L. $^{109}CdSO_4$	3 564	2 239	2 113	2 752	5 744	5 722	4 056	5 122	5 139
1 dose I.L. $^{109}CdSO_4$ après 8 doses 1/10e I.L. $CdSO_4$						3 488			
1 dose I.L. $^{109}CdSO_4$ après 28 doses 1/10e I.L. $CdSO_4$		1 591				1 840	1 927		

Nombre d'injections	1	2	3	4	5	8	11
Doses de $^{109}CdSO_4$ 1/10e I.L.	4 373	3 577	4 819	8 931	10 359	23 121	17 948

L'élimination urinaire est très faible. L'injection de doses réitérées (1/10 et 1/25 de la dose I.L.) a permis de mettre en évidence un blocage du cadmium dans les organes, en particulier foie, reins, pancréas, lors des premiers jours. Ce n'est que vers le 9e, 10e jour que le cadmium s'éliminerait par les urines de façon constante et progressive jusqu'au trentième jour (Tableau XVII).

Par contre, dans les matières fécales, 24 h après une injection intrapéritonéale, à la dose infraléthale de sulfate de cadmium marqué au ^{109}Cd, nous retrouvons un taux élevé d'activité. Cette activité régresse rapidement dès le 3e jour.

Le passage dans la bile se fait également après une injection intrapéritonéale à la dose infraléthale, mais en quantité faible (Tableau XV). Ce cadmium présent dans la bile n'est pas pour autant éliminé. Au cours de notre expérience de double cathétérisme, nous retrouvons une activité ^{109}Cd dans la bile du second Rat. Cette activité est infiniment faible dans les premières heures mais devient mesurable vers la 7e heure après le début de l'expérience. Le foie et le pancréas de ce second Rat ont fixé le cadmium; ce qui prouve que le cadmium est réabsorbé, au moins en partie.

C) DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Une injection intrapéritonéale d'une dose infraléthale de sulfate de cadmium permet une fixation très importante au niveau du foie : fixation très rapide car dès la première heure après l'injection elle est de 46,5 p. 100; elle est maximale vers la 16e heure; elle est durable, puisque 20 jours après l'administration du toxique, elle est de 70 p. 100. Ceci rejoint les conclusions de divers auteurs Truhaut et Boudene (1954), Carlson et Friberg (1957), Schroeder Balassa (1961) bien que les conditions expérimentales soient différentes.

Le rein, le pancréas retiennent le cadmium de façon moins importante mais toute aussi durable.

Les autres organes, rate, poumons, cœur, cerveau, fixent le cadmium en très faible quantité; il en est de même pour les glandes surrénales, pour les ovaires, mais cette charge en cadmium persiste au-delà du 20e jour. Les testicules concentrent le cation de façon un peu plus importante. Le sérum, le sang total ne présentent que des traces indosables de cadmium. Ils ne joueraient le rôle que de véhicule.

Il faut noter que, au cours d'une intoxication par administration de doses réitérées (1/10 I.L.), l'organisme ne se sature pas. On pourrait songer à un renouvellement du toxique au niveau des sites de fixation : si après 8 ou 28 injections journalières nous administrons une dose de sulfate de cadmium marqué au ^{109}Cd, nous constatons que cette dose a été fixée de façon très comparable à celle d'une dose unique infraléthale.

TABLEAU

ELIMINATION URINAIRE

Dosage Cd par absorption

RATS	Dose ↓	2e-3e J	6e-7e J	7e-8e J	8e-9e J	9e-10e J	13e-14e J	14e-15e J
♂ I	1/10e IL	15,5	26,7	66,0	33,0	traces	89,7	144,1
♂ II	» »	0	48,9	41,8	44,8	15,7	57,2	78,6
♂ III	» »	25,9	37,4	traces	18,0	23,8	191,1	131,2
♂ IV	1/25e IL	0	0	traces	0	0	0	0
♂ IV bis	» »	—	—	—	—	—	—	—
♂ V	» »	12,0	0	traces	22,5	0	101,8	210,5
♂ VI	» »	20,9	30,5	39,0	43,5	traces	—	61,8
♀ VII	1/10e IL	32,5	55,2	59,5	44,0	traces	113,3	131,4
♀ XIII	» »	traces	6,3	25,0	20,0	0	traces	traces
♀ XIV	» »	15,3	20,4	65,1	40,7	0	traces	72,1
♀ VIII	1/25e IL	0	9,0	16,7	8,2	0	38,8	40,9
♀ IX	» »	26,1	30,3	61,2	80,0	traces	72,5	109,8
♀ X	» »	27,7	18,5	50,6	84,0	7,5	201,6	157,8

XVII

— RATS TRAITES Cd SO_4

atomique — (μg Cd/rat/24 h)

15e-16e J	16e-17e J	20e-21e J	21e-22e J	22e-23e J	23e-24e J	27e-28e J	28e-29e J	29e-30e J
238,0	164,3	106,4	177,3	210,0	105,6	296,0	—	—
128,7	104,2	59,2	34,8	120,0	143,5	224,0	145,2	—
109,2	110,2	51,7	57,0	87,0	47,2	61,2	34,2	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
—	traces	12,6	traces	traces	21,6	traces	traces	0
278,8	395,0	294,0	172,2	222,6	185,0	137,2	148,3	75,8
150,8	133,5	112,0	51,0	93,5	96,0	33,4	142,8	—
370,0	321,0	244,0	105,5	323,2	96,8	340,2	372,0	—
112,5	107,5	113,5	302,5	136,5	126,5	111,7	208,0	98,3
91,3	115,0	107,8	147,0	135,0	107,8	traces	—	—
147,0	129,1	88,4	27,5	144,0	260,0	130,0	—	56,3
97,0	138,6	40,2	—	229,0	111,1	136,4	200,0	61,6
181,9	260,0	281,2	133,0	196,0	137,9	84,1	80,8	50,8

Cependant, si nous faisons des administrations quotidiennes (1/10 I.L.) en nombre allant de 1 à 11, nous constatons que le taux de fixation reste constant, sauf, peut être, pour la première injection où la concentration du cadmium au niveau des organes est plus massive. Même lorsque le total des doses est supérieur à la dose infraléthale, nous n'observons pas de saturation des organes, ce qui expliquerait le danger du cadmium en milieu industriel où l'intoxication se fait par absorption de petites doses répétées.

La fixation du cadmium au niveau des os longs ne permet pas d'expliquer les pseudo-fractures, les cals décelés chez les ouvriers exposés, durant des années, à une intoxication cadmique. Précisons, toutefois, que l'os retient le cadmium de façon faible et variable; ceci étant observé en particulier au cours de l'intoxication chronique. Y aurait-il divers sites de fixation encore inconnus ? L'examen clinique réalisé chez les ouvriers intoxiqués a lieu après 15 à 20 ans d'exposition aux vapeurs de cadmium; il est donc bien difficile de comparer notre expérimentation qui ne dure qu'un mois.

La bile représente, pour le cadmium, une voie de passage, l'élimination étant très faible; la muqueuse intestinale réabsorbe le métal qui se retrouve, à nouveau, dans la circulation générale, le foie n'assurant plus son rôle d'agent détoxicant pour l'organisme. L'élimination urinaire est faible et il faut provoquer « une saturation » de l'organisme pour qu'elle soit nette; les matières fécales dès les premières heures rejettent le cadmium de façon notable mais peu durable.

La cadmium largement absorbé, fixé au niveau des organes est peu éliminé, ce qui justifie une agression toxique permanente.

V. — ETUDE DES LESIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES PROVOQUEES PAR LE CADMIUM

L'action élective du cadmium sur certains organes a été souvent mise en évidence : soit sur l'homme après une intoxication chronique (Stephen 1920, Legge 1923, Bulmer 1938, Spolyar 1944, Potter 1944, Baader 1952, Friberg 1950, Bonnell 1955), soit, expérimentalement, sur l'animal au terme d'essais ayant duré plusieurs semaines, le produit étant inhalé ou administré par voie orale, par voie sous-cutanée ou par voie intra-péritonéale (Athanasiu et Langlois 1895, Panseri 1904, Legge 1924, Otto 1925, Prodan 1932, Briganti 1940, Wilson et coll. 1941, Ceresa 1945, Friberg 1950, Bonnell 1960, Parizek 1956-59, Fabre 1964, Caujolle, Bouissou et coll. 1965).

Les études des lésions anatomo-pathologiques déterminées par le cadmium au cours de l'intoxication chronique sont nombreuses et approfondies.

Les lésions décrites intéressent l'appareil respiratoire : une congestion et une hypérémie au niveau des bronches s'associent à un emphysème pulmonaire. Au cours d'une intoxication aiguë on observe, fréquemment, un œdème du poumon (Otto 1925, Prodan 1932, Patterson 1947, Harrisson 1947).

Le foie est également atteint (toxicité aiguë et chronique) : des zones de nécrose éparses sont observées dans un parenchyme congestif, les hépatocytes présentent souvent des signes de dégénérescence (vacuolisation, aspect très acidophile et granuleux du cytoplasme) (Severi 1896, Legge 1924, Prodan 1932).

Au niveau du rein, les tubes proximaux et distaux sont lésés : nécrose tubulaire, desquamations cellulaires, cylindres, sont les lésions les plus couramment notées (Friberg 1950, Bonnell 1960).

Les modifications rénales et hépatiques sont réversibles après arrêt de l'intoxication, mais elles laissent des séquelles cicatricielles plus ou moins intenses.

Plus rarement les auteurs mentionnent une hypertrophie myocardique, une pancréatite subaiguë ou une hémosidérose de la rate.

Les lésions les plus étudiées et le plus souvent décrites sont les altérations testiculaires observées au cours d'intoxications par le

cadmium (Parizek 1956, Gunn, Gould, Anderson 1961, Chiquoine 1963, Kar, Das 1962, Mason 1967). Le sulfate de cadmium provoque des lésions testiculaires irréversibles. Les altérations débutent dans le tissu interstitiel; il s'agit de phénomènes hémodynamiques intenses observés dans le territoire de l'artère spermatique (œdème et hémorragie). A ces modifications intersticielles responsables de la disparition de la lignée leydigienne, s'associent rapidement, chez l'animal adulte, une nécrose massive des tubes spermatiques. Pour les animaux impubères, cette atteinte séminale n'est pas totale, alors que les lésions interstitielles sont identiques à celles observées chez le Rat pubère. Ce sont les cellules gonadales en activité mitotique ou en état de différenciation qui sont atteintes de façon irréversible. Animaux pubères et impubères voient leur tissu interstitiel se reconstituer à partir de proliférations fibroplastiques débutant sous l'albuginée.

A) MATERIELS ET METHODES

Nos recherches ont été effectuées sur des Rats mâles et femelles, pubères et impubères auxquels nous administrons le sulfate de cadmium par voie intrapéritonéale et par voie sous-cutanée respectivement aux doses de 0,021, 0,024, 0,027, 0,039 mM/kg et de 0,099 et 0,153 mM/kg. Les Rats impubères reçoivent une dose de sulfate de cadmium de 0,03 mM/kg correspondant à la dose jamais mortelle pour l'adulte.

Les animaux reçoivent une seule injection et sont sacrifiés par saignée 24 heures, 48 heures, 4, 8, 15 jours et même 56 et 167 jours après l'administration du produit.

Les Rats ayant subi une intoxication chronique par voie intrapéritonéale, (voir chapitre précédent) sont sacrifiés au terme de l'expérience et 2 mois après puis autopsiés.

Pour chaque dose, à chaque échéance 5 animaux sont ainsi examinés.

Le foie, le pancréas, la rate, les reins, les surrénales, les poumons, les gonades, le cœur, ont été prélevés. Chez les Rats ayant reçu des injections réitérées de sulfate de cadmium nous avons examiné également le tissu osseux : fémurs et articulations chondro-costales.

Ces organes sont ensuite fixés dans le milieu de Duboscq-Brazil et inclus dans la paraffine. Avant l'inclusion, les os sont décalcifiés par l'acide nitrique. Les coupes sont colorées par l'hémalum éosine.

Au cours de l'expérience nous avons dû apporter des précisions sur les lésions anatomo-pathologiques observées au niveau des ovaires : pour cela, nous avons traité des Rats femelles impubères (3 et 5 semaines), par voie intrapéritonéale aux doses de 0,021 mM/kg et

0,024 mM/kg. Les animaux sont sacrifiés 1, 3, 8, 14 et 21 jours après l'injection du sulfate de cadmium.

Parallèlement, une série d'expériences similaires a été réalisée avec l'acétate de zinc. L'acétate de zinc est administré par voie sous-cutanée à la dose de 3 mM/kg.

B) RESULTATS EXPERIMENTAUX

Ce travail a été effectué sous la direction de M. le Professeur Bouissou avec la collaboration des docteurs Voisin et Pieraggi-Fabre.

Nos essais ont porté sur un ensemble de 180 Rats mâles adultes, 60 femelles adultes ainsi que 30 Rats mâles et 30 Rats femelles impubères.

1. LESIONS PROVOQUEES PAR LE CADMIUM

Deux grands groupes de lésions doivent être distingués selon que les animaux sont étudiés dans les premiers jours après le traitement ou dans un temps plus lointain (au-delà du 4e jour) ou au terme de l'intoxication chronique.

— Lésions précoces (24 et 48 h).

a) au niveau des divers parenchymes.

La macroscopie met en évidence des modifications du parenchyme hépatique : le foie est le plus souvent congestif, pâle ou tacheté. Les reins conservent un aspect normal. Les animaux traités par voie I.P. présentent, de façon constante, un épanchement séreux dans la cavité abdominale 48 heures après.

L'examen microscopique permet de déceler au niveau du foie des altérations allant de la nécrose disséminée à une homogénisation des hépatocytes, surtout dans la zone centrolobulaire, associées à une stase vasculaire plus ou moins prononcée avec afflux de polynucléaires dans les sinusoïdes.

Ces lésions sont surtout nettes 24 heures après l'injection de sulfate de cadmium.

A partir du deuxième jour, nous notons des signes de régénération caractéristisés par la présence de nombreuses mitoses dans les hépatocytes périportaux.

— Les reins présentent quelques pycnoses nucléaires au niveau des tubulocytes des tubes distaux. Les glomérules sont normaux.

Pour les fortes doses s'observent de véritables tubulopathies avec nécroses tubulaires en îlots disséminés dans toute la corticale.

— La rate montre une réaction fugace de la pulpe rouge avec de nombreux foyers d'érythropoïèse et une hyperplasie des cellules réticulaires.

Ces modifications hépatiques, rénales et spléniques sont fugaces et réversibles.

b) *Au niveau des gonades :*

— Chez le mâle adulte.

Les lésions sont identiques quelle que soit la dose.

Macroscopiquement, le testicule est œdémateux, de couleur rouge aubergine; cette modification est également observée au niveau de la tête de l'épididyme. L'atmosphère graisseuse péritesticulaire est légèrement rosée.

La macroscopie met en évidence des modifications intenses et massives.

— 24 heures après l'injection, le tissu interstitiel est entièrement occupé par une hémorragie diffuse (aspect infarci). Les cellules conjonctives et leydigiennes sont pycnotiques. Tous les tubes sont altérés; il s'agit de desquamation des éléments de la lignée spermatique formant dans la lumière un amas nécrotique (les spermatozoïdes ne sont plus reconnaissables).

— 48 heures après l'injection, les lésions sont accentuées : les dépôts fibrineux ont fait place aux infiltrations d'hématies. Les tubes sont nécrotiques.

C'est donc en 48 heures que se forment, au niveau du testicule et de la tête de l'épididyme, les lésions irréversibles.

— Chez l'impubère

Les lésions observées sont variables. Macroscopiquement, 3 animaux sur 5 montrent des lésions.

La macroscopie montre un œdème interstitiel et des zones hémorragiques disséminées; des lésions nécrotiques des tubes réparties en plages plus ou moins étendues.

Après 8 à 15 jours, nous observons des séquelles interstitielles, essentiellement fibreuses, avec nécroses des tubes déjà atteints dans les premiers temps.

— Chez la femelle.

Quelle que soit la voie d'administration (voie intrapéritonéale ou voie sous-cutanée) les ovaires ne sont pas altérés : seule une légère congestion peut être observée.

— Lésions tardives (4 jours et plus).

a) *Au niveau des divers parenchymes.*

Dans deux cas seulement, et sur l'ensemble des animaux traités, la macroscopie a mis en évidence un épanchement pleural à liquide clair.

Les Rats traités par voie intrapéritonéale ayant reçu soit une injection unique, soit des doses réitérées, ont fréquemment montré une périhépatite et une périsplénite avec aspect glacé des capsules de ces deux organes (séquelles des péritonites dues aux injections).

L'examen microscopique a montré des reins présentant une pycnose nucléaire dans des tubes épais; il s'agit de lésions réversibles. Dans le foie, nous ne retrouvons pas de lésions comparables à celles des premières 48 heures; il y a eu récupération.

La rate conserve une très légère hyperplasie réticulaire sans valeur histologique.

Aucune lésions osseuse ou médullaire, aussi bien au niveau des os longs que des os plats, n'est observée : la densité cellulaire de la moelle est normale; l'examen des coupes ne montre ni dégénérescence graisseuse, ni involution fibreuse, ni lésions vasculaires. L'ossification endochondrale s'effectue normalement. Les os spongieux et compact ne présentent pas d'altérations de leur trame protéique et aucune activité anormale des ostéoblastes ou des ostéoclastes n'est à signaler.

b) *Au niveau des gonades.*

— Chez le mâle.

Au 5^{e} et au 8^{e} jour, les testicules ont un aspect macroscopique semblable : la gonade a diminué de volume (diminution de moitié par rapport au volume normal), a une consistance dure mais conserve encore une teinte rouge.

Chez les animaux sacrifiés plus tardivement, les testicules sont atrophiques (volume inférieur au quart du volume normal), de couleur jaunâtre, et ont une dureté ligneuse.

L'examen microscopique montre au 5^{e} et au 8^{e} jour une nécrose testiculaire totale. Les tubes séminifères sont constitués par une vitrée épaisse, fibreuse, entourant un amas nécrotique qui peut se calcifier.

A partir du 8^{e} jour apparaît, sous l'albuginée, une prolifération fibroplastique d'abord localisée qui va s'étendre progressivement et occuper tous les espaces intertubulaires. Des néo-vaisseaux se forment d'abord dans les zones les plus périphériques (observation à long terme 60^{e} jour). Les cellules leydigiennes vont également se

régénérer au bout de 120 jours (Bouissou, Fabre, 1965) de 450 jours (Kardas, 1960).

La tête de l'épididyme montre des tubes béants et vides à cellules hautes; le tissu interstitiel est dense.

— Chez la femelle.

Les femelles traitées par voie sous-cutanée ne présentent aucune modification macroscopique ou histologique de leurs ovaires. Les femelles traitées et accouplées ont proliféré.

Les femelles ayant reçu le sulfate de cadmium par voie intrapéritonéale montrent au niveau de leurs ovaires des kystes à paroi lisse contenant un liquide citrin.

La microscopie révèle qu'il ne s'agit pas de véritables kystes séreux mais d'une distension de la capsule ovarienne par un épanchement liquidien mal précisé.

Pour déterminer la nature de ces kystes, nous avons renouvelé l'expérience sur des Rats âgés de 3 et 5 semaines (impubères).

L'examen macroscopique met en évidence des signes de péritonite (périsplénite, périhépatite) et des kystes ovariens, le plus souvent unilatéraux, comparables à ceux observés chez l'adulte. Des coupes sériées permettent d'affirmer que, histologiquement, il ne s'agit nullement de kystes séreux développés à partir du revêtement ovarien, mais, tout comme chez l'adulte, de distension de la capsule par un liquide ne pouvant s'écouler.

2. LESIONS PROVOQUEES PAR LE ZINC.

Les animaux traités par une seule injection de zinc ne présentent pas d'altération macroscopique des différents organes.

La microscopie montre une congestion légère au niveau du foie. Les reins sont sensiblement normaux; seuls les noyaux tubulaires sont clairs à nucléole bien visible. La rate présente une réaction réticulaire banale. Les gonades ne subissent aucune modification.

C) DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Cette étude expérimentale nous permet de conclure que la lésion essentielle provoquée par le sulfate de cadmium est une destruction irréversible des testicules. Ces modifications testiculaires ont un caractère bien particulier : il s'agit d'une nécrose massive et aiguë de tous les éléments tubulaires et interstitiels, ces derniers se régénérant, secondairement, à partir de proliférations fibroplastiques. Ces altérations sont très différentes de celles observées au cours d'autres intoxications : le bore, par exemple, où l'atteinte tes-

ticulaire est parcellaire, disséminée et ne touche que quelques cellules de la lignée spermatique dans quelques tubes. De plus avec le bore les lésions s'observent, en particulier, au cours d'intoxication chronique. Le zinc seul ne donne aucune modification testiculaire.

Le cadmium agirait, par action directe, sur les vaisseaux spermatiques (modifications hémodynamiques interstitielles) et sur les cellules de la lignée séminifère. Cette dernière action est mise en évidence par la compétition zinc-cadmium (Bouissou et coll., 1965). Les résultats parcellaires observés chez les Rats impubères appuient encore l'hypothèse de toxicité cellulaire du cadmium. On peut se demander si ce toxique n'agirait pas avec prédilection sur les cellules présentant une forte activité mitotique.

Les lésions ovariennes observées chez les femelles traitées par la voie intrapéritonéale sont vraisemblablement la conséquence de péritonites responsables de fibrose et de sténose.

Les altérations des autres viscères (foie, rein, rate), après administration de sulfate de cadmium, sont fugaces et leur réparation se fait sans séquelles. Ces lésions précoces au niveau du foie, du rein, en particulier du tube rénal, correspondraient, semble-t-il, à l'installation du cadmium dans l'organisme, l'élimination urinaire étant pratiquement nulle durant cette période et l'animal réagissant alors par une asthénie, tout comme celle observée chez les ouvriers, par Gervais et Delpech, au début d'un travail demandant l'emploi du cadmium.

Troisième partie

REACTIONS BIOLOGIQUES DES ANIMAUX A L'INTOXICATION PAR LE SULFATE DE CADMIUM

I. — EFFETS SUR LA PRESSION ARTERIELLE

Dans le Chapitre II (II[e] partie), nous avons souligné que le sulfate de cadmium, administré par perfusion intraveineuse continue chez le Chien chloralosé, détermine une chute progressive de la pression artérielle générale; l'animal reste hypotendu jusqu'à la mort. Dans certains cas, l'animal réagit à cette baisse de tension par des poussées tensionnelles de courte durée (sans toutefois atteindre le niveau initial), intercallées par des chutes brusques de pression de sorte que le tracé présente un aspect sinusoïdal.

Dans ce chapitre nous étudions les manifestations tensionnelles d'une injection intraveineuse, unique, d'une dose non léthale de sulfate de cadmium et nous essayons d'en dégager le mécanisme.

A) MATERIELS ET METHODES

Nos essais ont porté sur des Chiens des deux sexes, de races diverses, anesthésiés au chloralose (100 mg/kg, I.V.).

Nou avons enregistré la pression artérielle générale et la pression fémorale récurrente (image du tonus vasculaire périphérique) à l'artère fémorale droite soit au manomètre à mercure, soit au manomètre de verre d'Anderson, soit au manomètre électrique Statham.

La pression veineuse était enregistrée par l'intermédiaire d'un cathéter introduit, par la veine fémorale, dans la veine cave au niveau du diaphragme. Le débit artériel fémoral est donné par l'intermédiaire d'une sonde à demeure placée dans l'artère fémorale reliée à un manomètre à jauge Statham et à un coupleur intégrateur Offner Beckman.

Le sulfate de cadmium en solution aqueuse dans un soluté salé isotonique, à la concentration de 3 mM/100 ml, pH = 5,4, a été injecté dans la veine saphène en doses unique ou répétées. Le sulfate de cadmium a d'abord été éprouvé sur des animaux intacts, puis à l'aide de méthodes chirurgicales et de réactifs pharmacologiques appropriés, nous avons cherché le rôle de chaque système physiologique dans le déterminisme des réactions cardiovasculaires des animaux traités par le sulfate de cadmium :

— *Décapitation*

La décapitation permet de tester le produit sur les préparations dont les centres nerveux supérieurs ont été éliminés.

Chez le Chien anesthésié au chloralose et soumis à la respiration artificielle, nous pratiquons la bivagotomie et nous sectionnons, entre deux ligatures, les carotides communes, les jugulaires et les artères vertébrales. Nous séparons la tête du corps à l'aide de l'écraseur de Heymans.

— *Test de l'asphyxie*

Chez un animal anesthésié au chloralose et soumis à la respiration artificielle, nous arrêtons la respiration artificielle et nous obturons la trachée pendant 3 minutes : il se produit alors, en même temps qu'une hyperpnée asphyxique, une forte hypertension et une bradycardie. Nous étudions l'action du sulfate de cadmium sur les variations de l'hypertension asphyxique.

Ce test permet d'éprouver la sensibilité des centres cardio-modérateurs et vasomoteurs à l'hypercapnie et à l'anoxie asphyxiques.

— *Exploration des baro et chémorécepteurs sinoccarotidiens.*

Nous éprouvons le sulfate de cadmium avant et après dénervation des zones réflexogènes cardioartiques et sinocarotidiennes (d'après la méthode de Heymans). Les variations de l'effet obtenu indiquent le rôle des chémorécepteurs cardioaortiques et sinocarotidiens dans le déterminisme de l'action tensionnelle du produit.

— *Exploration du système nerveux autonome*

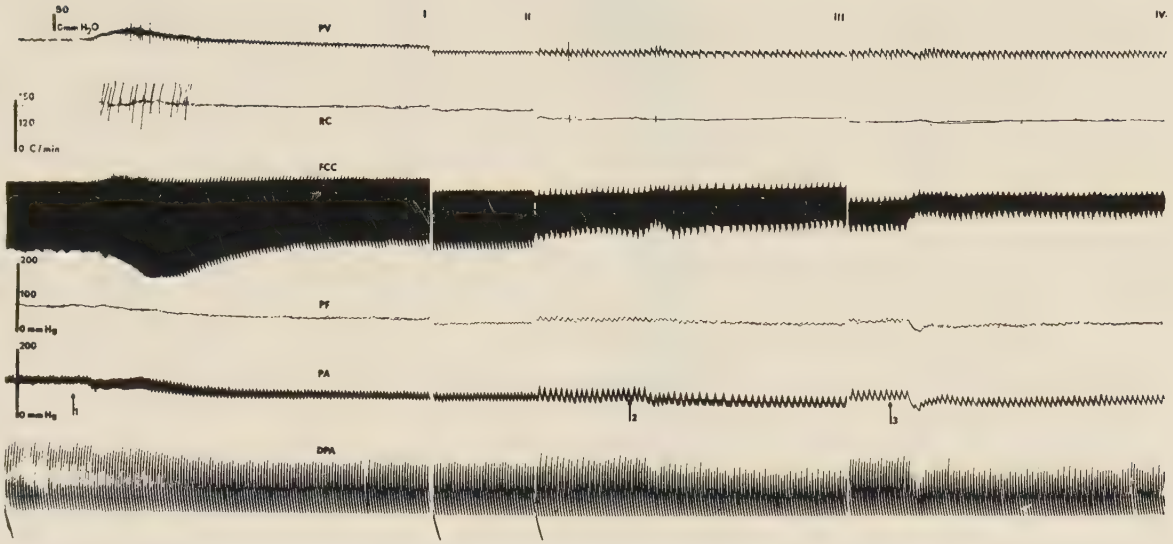
La bivagotomie, l'atropinisation (1 mg/k, I.V.), la yohimbine (1 mg/kg, I.V.), les ganglioplégiques (nicotine 0,1 mg/kg I.V., spartéine 10 mg/kg I.V., tétraméthylammonium 0,1 mg/kg I.V.) nous ont permis d'étudier l'action du sulfate de cadmium sur des animaux dont les systèmes parasympathiques, orthosympathiques et les ganglions neuro-végétatifs ont été exclus.

En outre, nous étudions l'action du cadmium sur les effets hypertenseurs de l'adrénaline (5-10 μg/kg I.V.), de la noradrénaline (5-10 μg/kg I.V.), de l'amphétamine (300 μg/kg I.V.), de la tyramine (200 μg/kg I.V.), de l'hypertensine (1 mg/kg I.V.), de l'acéthylcholine (1 mg/kg I.V. chez l'animal atropiné), de l'occlusion des carotides et de l'excitation du bout céphalique du vague.

— *Méthode des trois manomètres de Nolf*

Nous avons adopté la technique des trois manomètres de Nolf (Nolf 1902, Gautrelet 1932, Pham-Huu-Chanh 1963) pour éprou-

GRAPHIQUE N° 5



Chien n° 1922, femelle, 18,8 kg. Anesthésié au chloralose
Bivagotomie, Respiration artificielle

De haut en bas :

Pression veineuse P.V.

Rythme cardiaque R.C.

Force contractile du cœur F.C.C.

Pression artérielle fémorale récurrente enregistrée à l'artère fémorale droite P.F.

Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite P.A.

Débit de l'artère fémorale D.P.A.

En I $\uparrow_1$: injection dans la veine saphène de 0,015 mM/kg de sulfate de cadmium.

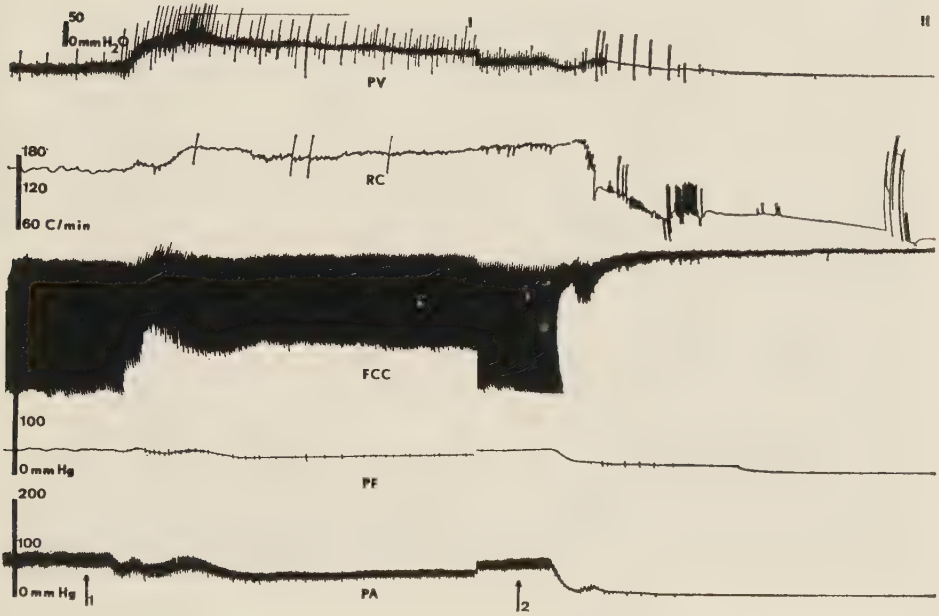
En II : 30 minutes après l'injection de sulfate de cadmium.

En III $\uparrow_2$: injection dans la veine saphène de 0,015 mM/kg de sulfate de cadmium, 55 minutes après $\uparrow_1$.

En IV $\uparrow_3$: injection dans la veine saphène de 0,015 mM/kg de sulfate de cadmium, 20 minutes après $\uparrow_2$.

GRAPHIQUE N° 6

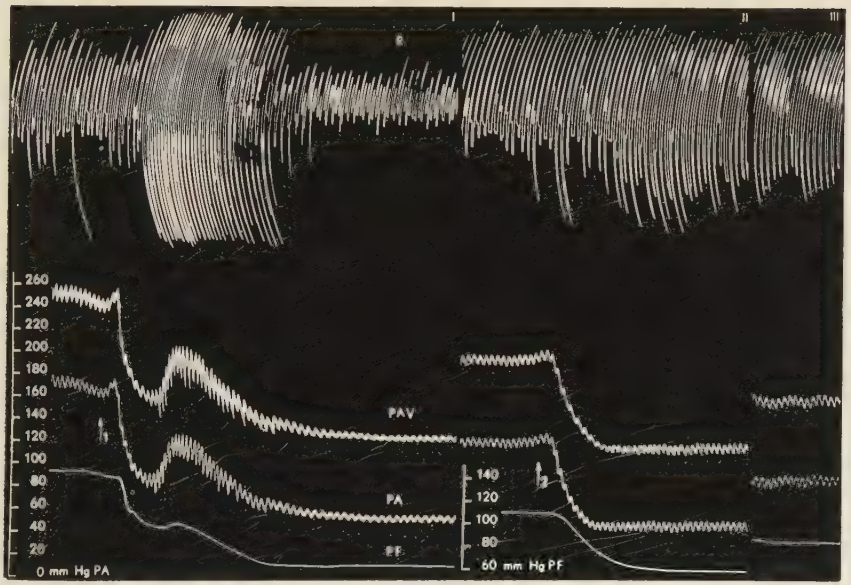
Chien n° 1.920, femelle, 10,4 kg.
Anesthésie au chloralose, vagues intacts, respiration artificielle.



De haut en bas :
Pression veineuse, P.V.
Rythme cardiaque, R.C.
Force contractile du cœur, F.C.C.
Pression fémorale récurrente, P.F.
Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite, P.A.
En I, $\uparrow_1$: injection dans la veine saphène de 0,03 mM/kg de sulfate de cadmium.
En II, $\uparrow_2$: injection dans la veine saphène de 0,03 mM/kg de sulfate de cadmium, 20 minutes après $\uparrow_1$.

GRAPHIQUE N° 7

Chien n° 291, mâle, 26 kg. Anesthésié au chloralose
Respiration artificielle. Bivagotomie
Dénervation des 2 sinus carotidiens



De haut en bas :

Pression intratrachéale R.

Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite, au manomètre d'Anderson P.A.V.

Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite, au manomètre à mercure P.A.

Pression artérielle fémorale récurrente P.F.

En I $\uparrow_1$: injection dans la veine saphène de 0,03 mM/kg de sulfate de cadmium.

Entre I et II : arrêt de 41 minutes.

En II $\uparrow_2$: injection dans la veine saphène de 0,015 mM/kg de sulfate de cadmium.

En III : 18 minutes après la deuxième injection.

ver l'action du sulfate de cadmium sur le tonus vasculaire périphérique.

Parallèlement à l'expérience proprement dite, nous avons réalisé des expériences témoins avec le soluté salé isotonique ajusté au pH = 5,4 (pH de la solution de sulfate de cadmium) à la faveur d'une solution d'acide sulfurique N/10. Ce soluté a été injecté en volume équivalent à celui des solutions de sulfate de cadmium. Son action sur le système cardio-vasculaire a été étudiée dans les mêmes conditions expérimentales.

B) RESULTATS EXPERIMENTAUX

Nos essais ont porté sur 87 Chiens.

Le sulfate de cadmium en injection intraveineuse à la dose de 0,03 mM/kg détermine chez le Chien choralosé en normotension ou en hypertension neurogène (par dénervation des sinus carotidiens d'après la méthode de Heymans) une chute brutale et immédiate de la pression artérielle générale de forte intensité. Ensuite, la pression remonte brusquement (cette action est de courte durée) puis baisse à nouveau et se maintient à un niveau très bas (graphiques n°s 5, 6, 7). Les animaux ne récupèrent jamais leur niveau tensionnel initial. La pression fémorale récurrente suit régulièrement la pression artérielle générale.

Les animaux hypertendus sont plus sensibles à l'action du sulfate de cadmium (graphique n° 7). L'hypotension obtenue après administration du produit est plus importante : la dose de 0,003 mM/kg I.V., inefficace chez l'animal normotendu, détermine chez l'animal hypertendu une chute appréciable de la pression artérielle générale et cette action dure plus de 30 minutes.

Le sulfate de cadmium augmente la pression veineuse : cette augmentation est faible à la dose de 0,015 mM/kg et la pression revient à un niveau inférieur au niveau initial (graphique n° 5) ; elle est plus marquée à la dose de 0,03 mM/kg I.V. (graphique n° 6).

Le sulfate de cadmium diminue le débit sanguin artériel efférent au niveau de l'artère fémorale (graphique n° 5).

Chez les animaux décapités, c'est-à-dire dont les centres végétatifs supérieurs ont été exclus, l'injection intraveineuse de 0,03 mM/kg de sulfate de cadmium (dose inefficace chez l'animal intact) induit une chute rapide de la pression artérielle; la pression remonte très légèrement puis rechute et se maintient définitivement à un niveau bas (graphique n° 8).

L'hypertension asphyxique est plus importante après l'injection de sulfate de cadmium (0,03 mM/kg I.V.) tandis que la bradycardie,

qui fait suite à l'asphyxie, est faiblement diminuée. Cette augmentation de la sensibilité des centres vasomoteurs à l'hypercapnie et à l'anoxie asphyxiques est encore manifeste 70 minutes après l'injection de sulfate de cadmium (graphiques n°s 9, 10).

La bivagotomie, l'atropinisation (1 mg/kg I.V.) ne modifient pas les réponses cardiovasculaires de l'animal à l'action du sulfate de cadmium. Ni la nicotine (0,1 mg/kg I.V.), ni la spartéine (10 mg/kg I.V.), ni le tétraméthylammonium (0,1 mg/kg I.V.) n'apportent de modification significative à l'action du sulfate de cadmium sur la pression artérielle générale du chien chloralosé.

Le sulfate de cadmium, dès la dose de 0,015 mM/kg I.V., déprime le réflexe sinocarotidien déterminé par l'occlusion des carotides primitives chez l'animal bivagotomisé, et peut même l'abolir. Cette abolition, parfois définitive chez certains animaux, est en général réversible : la réflectivité normale réapparaît une soixantaine de minutes après l'injection du produit. Cette même réversibilité a été observée au cours de l'excitation du bout céphalique du vague : après l'injection intraveineuse de 0,03 mM/kg de sulfate de cadmium, l'hypertension induite par l'excitation du bout céphalique du vague est nettement diminuée. Mais, souvent, cette dépression n'est que temporaire et une trentaine de minutes après l'administration de sulfate de cadmium, l'hypertension réapparaît; elle est même augmentée (graphique n° 11).

Le sulfate de cadmium (0,03 mM/kg I.V.) atténue les effets hypertenseurs de l'adrénaline (10 μg/kg I.V.), de la noradrénaline (10 μg/kg I.V.), de l'hypertensine (5 μg/kg I.V.).

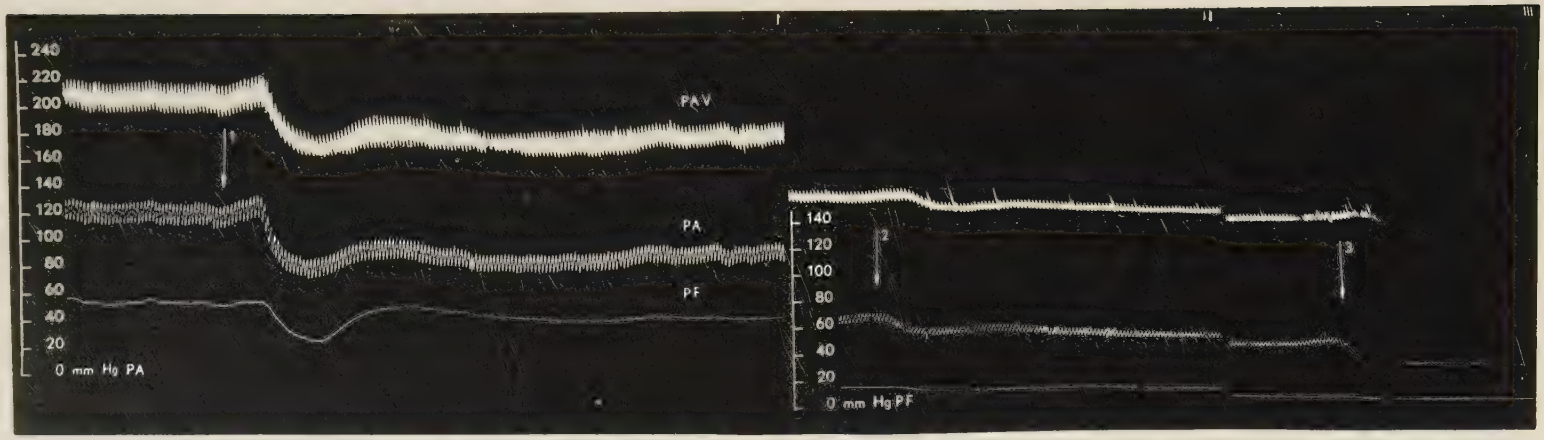
Le sulfate de cadmium est plus actif sur les effets hypertenseurs de l'adrénaline que sur ceux de la noradrénaline. Si, le sulfate de cadmium a diminué de 70 et 80 p. 100 les effets hypertenseurs de l'adrénaline et de la noradrénaline, il ne les a jamais abolis. Par ailleurs, son action est réversible. Par contre, l'animal traité au sulfate de cadmium perd définitivement sa sensibilité à l'hypertensine (graphique n° 12).

Le sulfate de cadmium diminue considérablement l'hypertension provoquée par l'amphétamine (100-500 μg/kg I.V.) et par la tyramine (100-300 μg/kg I.V.) (graphique n° 13). L'hypertension amphétaminique est parfois abolie.

Les effets nicotiniques de l'acétylcholine (1 mg/kg I.V. d'acétylcholine chez l'animal bivagotomisé et atropiné) sont stimulés par le sulfate de cadmium (graphique n° 14). Il augmente l'hypertension due à l'administration de la nicotine (0,1 mg/kg I.V.) et du tétraméthylammonium (0,1 mg/kg I.V.) (graphique n° 15).

GRAPHIQUE N° 8

Chien n° 413, femelle, 20,4 kg. Anesthésié au chloralose
Respiration artificielle, Bivagotomie
Décapitation



De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre d'Anderson P.A.V.

Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure P.A.

Pression artérielle fémorale récurrente P.F.

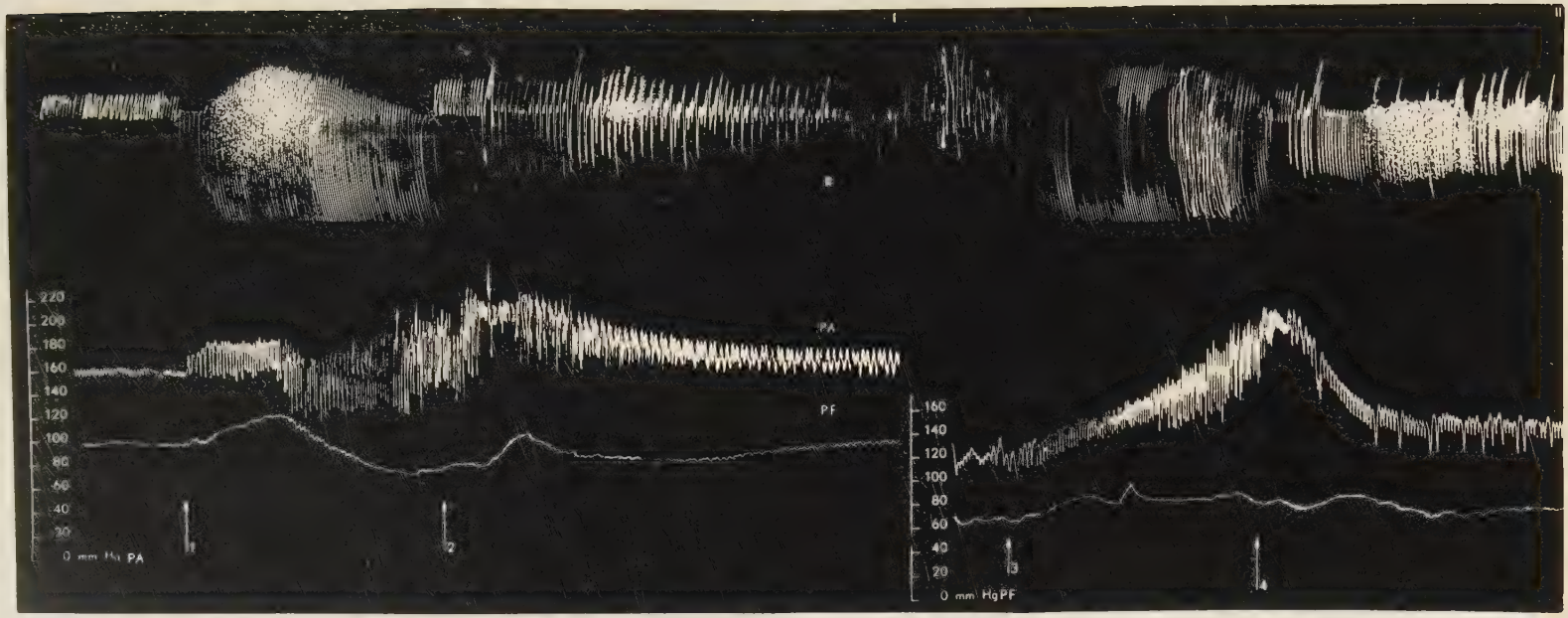
En I $\uparrow_1$: injection dans la veine saphène de 0,003 mM/kg de sulfate de cadmium.

En II $\uparrow_2$: injection dans la veine saphène de 0,003 mM/kg de sulfate de cadmium, 42 minutes après $\uparrow_1$.

En III $\uparrow_3$: injection dans la veine saphène de 0,03 mM/kg de sulfate de cadmium, 12 minutes après $\uparrow_2$.

GRAPHIQUE N° 9

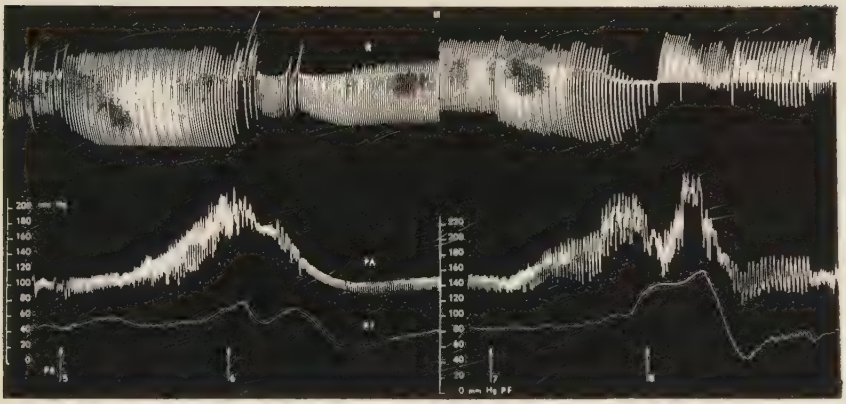
Chien n° 1150, femelle, 15,2 kg. Anesthésié au chloralose
Vagues intacts. Respiration artificielle.



De haut en bas :
Pression intratrachéale R.
Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite P.A.
Pression artérielle fémorale récurrente P.F.
En I, entre $\uparrow_1$-$\uparrow_2$: Obturation de la trachée (asphyxie 3 mn).
entre I et II : injection dans la veine saphène de 0,03 mM/kg de sulfate de cadmium.
En II, entre $\uparrow_3$-$\uparrow_4$: obturation de la trachée (asphyxie 3 mn), 10 minutes après l'injection de sulfate de cadmium.

GRAPHIQUE N° 10

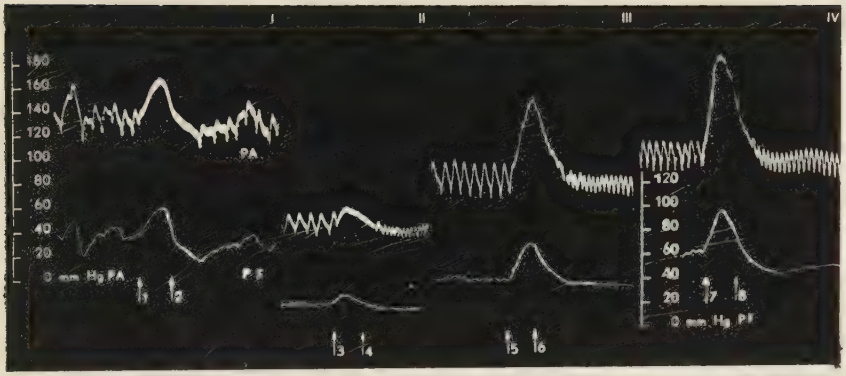
Chien n° 1.150, femelle, 15,2 kg.
Anesthésie au chloralose, vagues intacts, respiration artificielle.



De haut en bas :
Pression intra-trachéale, R.
Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite, P.A.
Pression artérielle fémorale récurrente, P.F.
En III, entre ↑5-↑6 : obturation de la trachée (asphyxie) 40 minutes après l'injection du sulfate de cadmium.
En IV, entre ↑7-↑8 : obturation de la trachée (asphyxie), 70 minutes après l'injection de sulfate de cadmium.

GRAPHIQUE N° 11

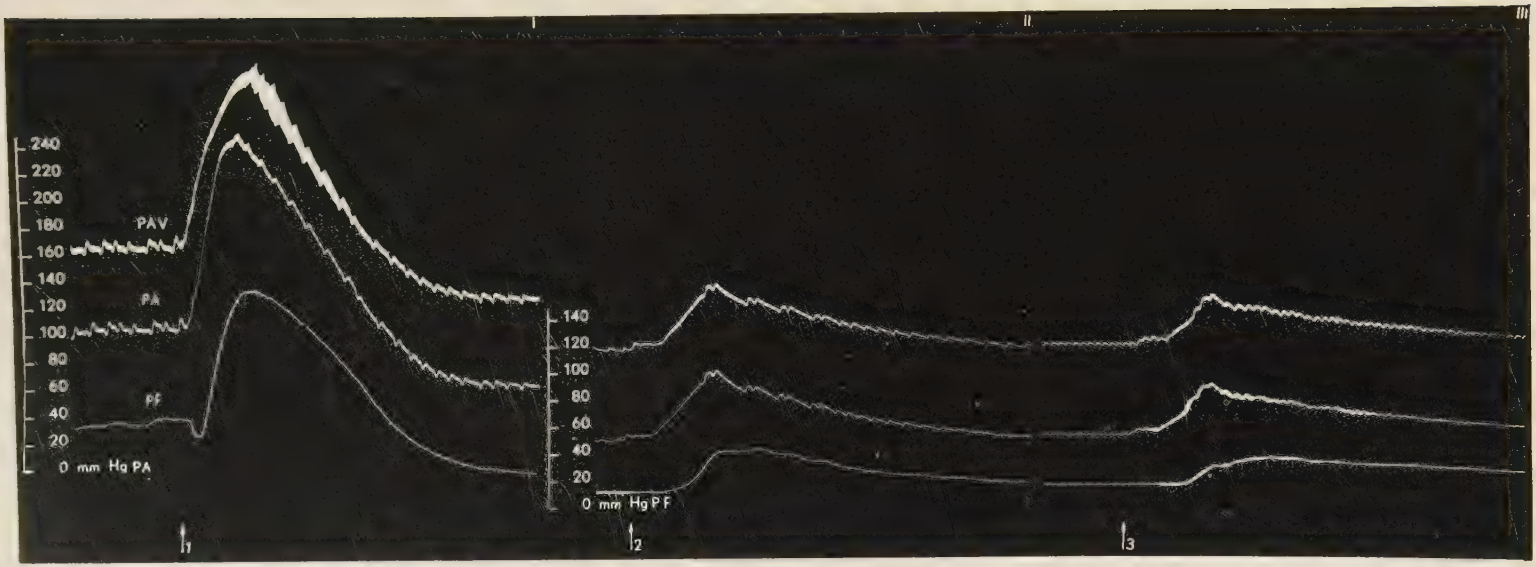
Chien n° 1146, femelle, 16,3 kg. Anesthésié au chloralose
Bivagotomie



De haut en bas :
Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite P.A.
Pression fémorale récurrente P.F.
En I, entre $\uparrow_1$-$\uparrow_2$: excitation électrique du bout céphalique du vague.
entre I et II : injection dans la veine saphène de 0,03 mM/kg de sulfate de cadmium.
En II, entre $\uparrow_3$-$\uparrow_4$: excitation électrique du bout céphalique du vague, 10 minutes après l'injection de sulfate de cadmium.
En III, entre $\uparrow_5$-$\uparrow_6$: excitation électrique du bout céphalique du vague, 38 minutes après l'injection de sulfate de cadmium.
En IV, entre $\uparrow_7$-$\uparrow_8$: excitation électrique du bout céphalique du vague, 75 minutes après l'injection de sulfate de cadmium.

GRAPHIQUE N° 12

Chien n° 308, femelle, 14,8 kg. Anesthésie au chloralose
Bivagotomie



De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite, au manomètre de verre P.A.V.

Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite, au manomètre à mercure P.A.

Pression fémorale récurrente P.F.

En I $\uparrow_1$: injection dans la veine saphène de 10 μg/kg d'adrénaline.

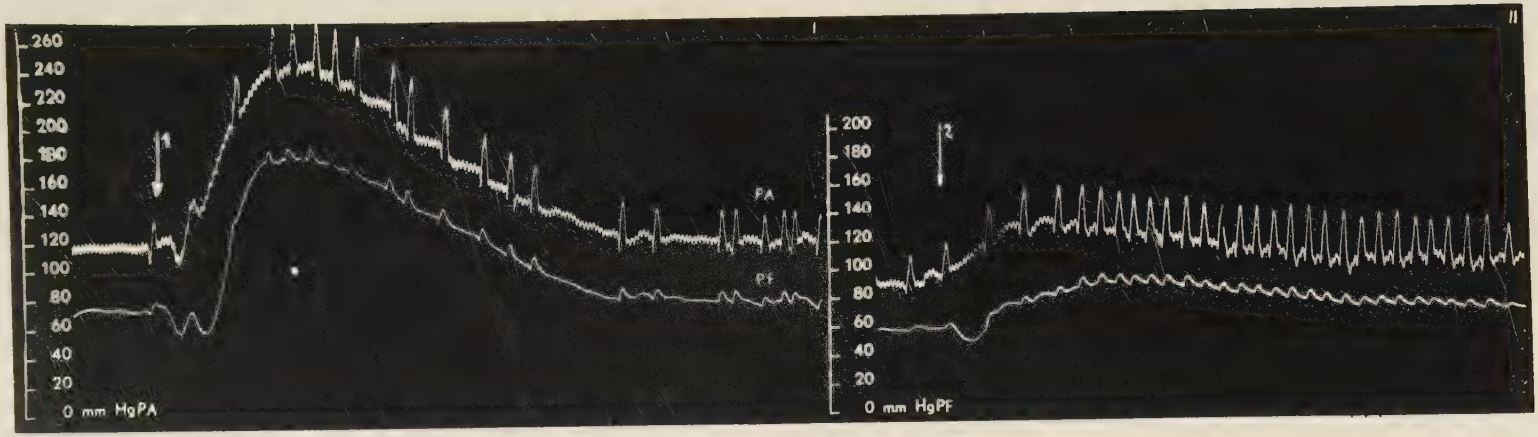
entre I et II : injection dans la veine saphène de 0,03 mM/kg de sulfate de cadmium.

En II $\uparrow_2$: injection dans la veine saphène de 10 μg/kg d'adrénaline, 11 minutes après l'injection de sulfate de cadmium.

En III $\uparrow_3$: injection dans la veine saphène de 10 μg/kg d'adrénaline, 40 minutes après l'injection de sulfate de cadmium.

GRAPHIQUE N° 13

Chien n° 1924, mâle, 21 kg. Anesthésie au chloralose
Respiration artificielle. Bivagotomie



De haut en bas :

Pression artérielle générale, enregistrée à l'artère fémorale droite P.A.

Pression artérielle fémorale récurrente P.F.

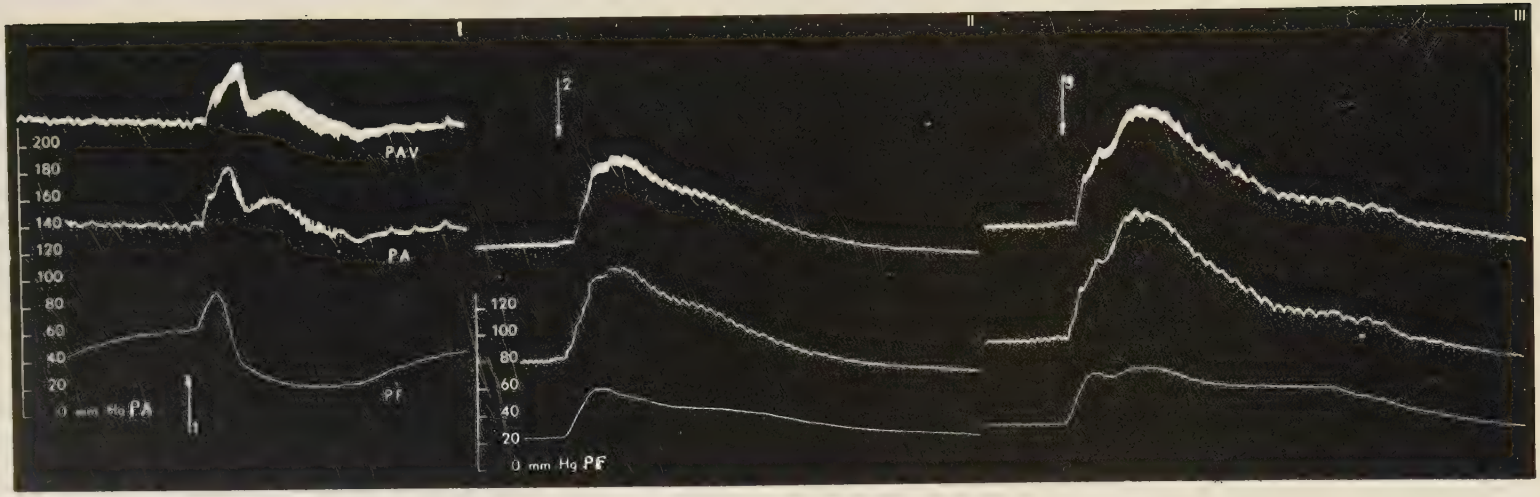
En I $\uparrow_1$: injection dans la veine saphène de 500 mg/kg de tyramine.

entre I et II : injection dans la veine saphène de 0,015 mg/kg de sulfate de cadmium.

En II $\uparrow_2$: injection dans la veine saphène de 500 mg/kg de tyramine, 10 minutes après l'injection de sulfate de cadmium.

GRAPHIQUE N° 14

Chien n° 328, femelle, 11,8 kg. Anesthésie au chloralose
Bivagotomie-Atropine (1 mg/kg)



De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre d'Anderson P.A.V.

Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite au manomètre à mercure P.A.

Pression artérielle fémorale récurrente P.F.

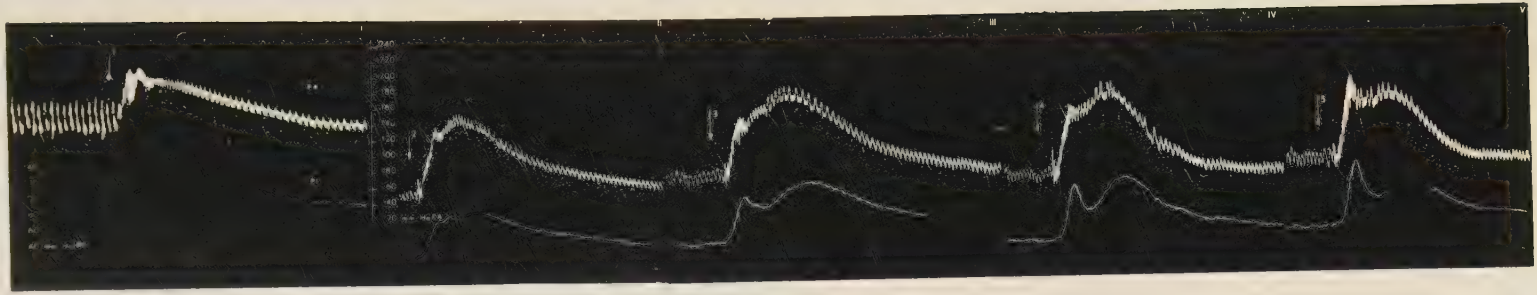
En I $\uparrow_1$: injection dans la veine saphène de 0,5 mg/kg d'acétylcholine.
entre I et II : injection dans la veine saphène de 0,03 mM/kg de sulfate de cadmium.

En II $\uparrow_2$: injection dans la veine saphène de 0,5 mg/kg d'acétylcholine, 12 minutes après l'injection de sulfate de cadmium.

En III $\uparrow_3$: injection dans la veine saphène de 0,5 mg/kg d'acétylcholine, 28 minutes après l'injection de sulfate de cadmium.

GRAPHIQUE N° 15

Chien n° 344, mâle, 18 kg. Anesthésie au chloralose
Vagues intacts



De haut en bas :

Pression artérielle générale enregistrée à l'artère fémorale droite P.A.

Pression fémorale recurrente P.F.

En I $\uparrow_1$: injection dans la veine saphène de 1 mg/kg de tétraméthylammonium.

entre I et II : injection dans la veine saphène de 0,03 mM/kg de sulfate de cadmium.

En II $\uparrow_2$: injection dans la veine saphène de 1 mg/kg de tetraméthylammonium, 6 minutes après l'injection de sulfate de cadmium.

En III $\uparrow_3$: injection dans la veine saphène de 1 mg/kg de tétraméthylammonium, 26 minutes après l'injection de sulfate de cadmium.

entre III et IV : 2e injection dans la veine saphène de 0,03 mM/kg de sulfate de cadmium, 46 minutes après la première injection.

En IV $\uparrow_4$: injection dans la veine saphène de 1 mg/kg de tetraméthylammonium, 5 minutes après la 2e injection de sulfate de cadmium.

En V $\uparrow_5$: injection dans la veine saphène de 1 mg/kg de tetraméthylammonium, 22 minutes après la 2e injection de sulfate de cadmium.

La méthode des 3 manomètres de Nolf a mis en évidence l'activité vasodilatatrice périphérique du sulfate de cadmium : en effet, l'injection dans l'artère fémorale d'une patte de 0,06 mM/kg de sulfate de cadmium entraîne une chute de la pression fémorale récurrente de cette patte alors qu'aucune action ne se manifeste ni au niveau de l'autre patte, ni sur la pression artérielle générale.

C) DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Dans les conditions expérimentales adoptées, nos recherches ont montré que le sulfate de cadmium, en injection intraveineuse d'une dose unique, détermine une forte chute de la pression artérielle générale suivie, dans la plupart des cas, d'une remontée tensionnelle brusque et fugace; puis la pression baisse à nouveau et l'animal est maintenu dans un état hypotendu. La chute de la pression artérielle est souvent accompagnée d'une forte augmentation de la pression veineuse et d'une diminution du débit du courant sanguin artériel efférent au niveau de l'artère fémorale.

L'action hypotensive du sulfate de cadmium est d'autant plus manifeste que la pression artérielle initiale de l'animal est plus élevée : elle est plus accusée chez l'animal hypertendu que chez l'animal normotendu.

Cette action hypotensive ne semble pas relever d'une origine centrale car elle apparaît encore chez l'animal dont les centres végétatifs supérieurs ont été éliminés par décapitation. Toutefois, le sulfate de cadmium sensibilise les centres vasomoteurs à l'hypercapnie et à l'anoxie asphyxiques.

L'action vasodilatatrice du sulfate de cadmium a été clairement démontrée par les 3 manomètres de Nolf; elle pourrait constituer un facteur prépondérant dans le déterminisme de l'effet hypotenseur du sulfate de cadmium.

L'hypotension induite par le sulfate de cadmium ne provient pas d'une libération d'histamine endogène car le traitement de l'animal par un antihistaminique, en l'occurence la mépyramine, ne la supprime pas. Elle n'est pas non plus modifiée par les ganglioplégiques.

Le sulfate de cadmium atténue l'hypertension due à l'administration d'adrénaline, de noradrénaline et d'hypertensine. Son action sur les amines indirectes (amphétamine, tyramine) est beaucoup plus manifeste car l'hypertension déterminée par ces amines peut être abolie par le sulfate de cadmium. Par contre, le sulfate de cadmium stimule l'hypertension provoquée par l'acétylcholine, la nicotine et le tétraméthylammonium. Il est intéressant de souligner cette propriété particulière du sulfate de cadmium : à savoir la distinction parmi les drogues hypertensives comme l'amphétamine, la tyra-

mine d'une part, l'acétylcholine, la nicotine, le tétraméthylammonium d'autre part, dont les effets ont été diversement modifiés par le sulfate de cadmium.

L'action cardiovasculaire du cadmium a été différemment rapportée par les auteurs. Le cadmium est hypotenseur chez le chien selon Athanasiu et Langlois (1895), De Simone (1893), chez le chat et le lapin selon Dalham et Friberg (1954) ; selon Schroeder et coll. (1962), Yunice et coll. (1961) il est hypertenseur chez le rat. Remarquons que les premiers auteurs ont observé l'hypotension après administration d'une dose relativement forte de cadmium alors que Schroeder et coll. ont injecté, chez le rat, de faibles quantités répétées de cadmium et pendant un laps de temps assez long. L'hypertension induite par le cadmium chez le rat a été obtenue quelle que soit la voie d'administration (intra-artérielle ou par perfusion intraveineuse) (Yunice et coll. 1961).

Dans nos expériences, le cadmium détermine une chute de la pression artérielle quelle que soit la voie d'administration (injection intraveineuse d'une dose unique ou perfusion intraveineuse lente). Nous avons toutefois remarqué une sensibilisation des centres vasomoteurs à l'hypercapnie et à l'anoxie asphyxiques sous l'action du cadmium.

Il est intéressant de remarquer l'identité des effets entre le sulfate de cadmium et le sulfate de zinc sur la pression artérielle du chien chloralosé : sous l'action de ces deux produits on a observé la même chute de la pression artérielle suivie d'une remontée tensionnelle fugace relevant d'une origine périphérique. Mais l'action du cadmium est nettement plus forte : le sulfate de cadmium agit déjà à la dose de 0,03 mM/kg, voire 0,015 mM/kg I.V., alors que le sulfate de zinc n'est efficace qu'à la dose de 0,15 mM/kg I.V.

II. — EFFETS CARDIAQUES

Nous avons entrepris deux séries de recherches : tout d'abord, nous avons éprouvé le sulfate de cadmium sur le ventricule isolé de Rana temporaria maintenu en survie dans un liquide physiologique; l'organe, ainsi isolé, est soustrait à toute influence nerveuse et humorale. Le ventricule isolé de Rana temporaria constitue un réactif de choix pour l'étude de la cardiotoxicité du sulfate de cadmimu. Ensuite, nous avons étudié l'influence du sulfate de cadmium sur la force contractile du cœur *in situ* chez le Chien chloralosé. Grâce à des interventions chirurgicales et à des réactifs pharmacodynamiques, nous avons essayé de dégager le mécanisme de cette action.

A) MATERIELS ET METHODES

1. *Ventricule isolé de Rana temporaria*

Nous avons adopté la technique préconisée par Julien (1935) : nous mettons à nu le cœur d'une grenouille décérébrée dont la moëlle épinière a été détruite. Nous introduisons par l'aorte une canule de verre dans l'orifice auriculo-ventriculaire. La canule est fixée par une ligature. Nous détachons le ventricule du corps de l'animal. Le ventricule travaille sous une pression de 10 mm H_2O qu'on maintient constante pendant toute la durée de l'expérience.

L'extrêmité du ventricule est reliée à un stylet inscripteur dont le tracé ascendant représente la systole et le tracé descendant la diastole.

2. *Cœur* in situ *du Chien chloralosé*

La force contractile du cœur du Chien chloralosé a été enregistrée par l'intermédiaire d'une jauge de contrainte appliquée à la paroi du ventricule droit.

Parallèlement nous suivons les variations de la pression artérielle générale, de la pression artérielle récurrente et de la pression veineuse au manomètre Statham. Le rythme cardiaque a été enregistré grâce à un cardiotachymètre Offner Beckman.

Tous ces paramètres physiologiques ont été enregistrés simultanément à l'enregistreur Dynographe Offner Beckman (Pham-Huu-Chanh 1966, 1967).

B) RESULTATS EXPERIMENTAUX

1. *Ventricule isolé de Rana temporaria*

Le sulfate de cadmium déprime l'amplitude des contractions du ventricule isolé de Rana temporaria.

A 3.10^{-9} mM/ml, son action ne se manifeste qu'à doses répétées. A la dose de 3.10^{-6} mM/ml, une première administration de produit détermine une forte diminution de l'amplitude; le rythme reste inchangé. Mais une quinzaine de minutes après, alors que l'amplitude des contractions reste constante, on observe une légère accélération du rythme (graphiques n°s 16, 17).

3.10^{-5} mM/ml représente la plus petite dose qui provoque un arrêt immédiat du cœur. Cet arrêt est précédé d'une stimulation fugace de l'amplitude. Le lavage permet une récupération totale de l'amplitude initiale (graphique n° 17).

A 3.10^{-4} mM/ml, le sulfate de cadmium arrête immédiatement et définitivement toute contraction du ventricule de Rana temporaria; celui-ci ne récupère jamais ses mouvements contractiles quel que soit le nombre de lavages.

2. *Cœur* in situ *du chien chloralosé.*

Le sulfate de cadmium, en injection intraveineuse, à la dose de 0,015 mM/kg, provoque chez le chien chloralosé une augmentation de la force contractile du cœur. Celle-ci est toutefois de courte durée et fait place peu à peu à une diminution progressive et continue. Cependant, trente minutes après l'administration de sulfate de cadmium, la force contractile du cœur est notable, elle représente encore les 7/8 de la force contractile initiale. Il faut attendre plus de cinquante minutes pour que la diminution soit de 50 p. 100 (graphique n° 5). Une administration de 0,03 mM/kg I.V. de sulfate de cadmium induit immédiatement une dépression cardiaque en même temps qu'une accélération du rythme (graphique n° 6).

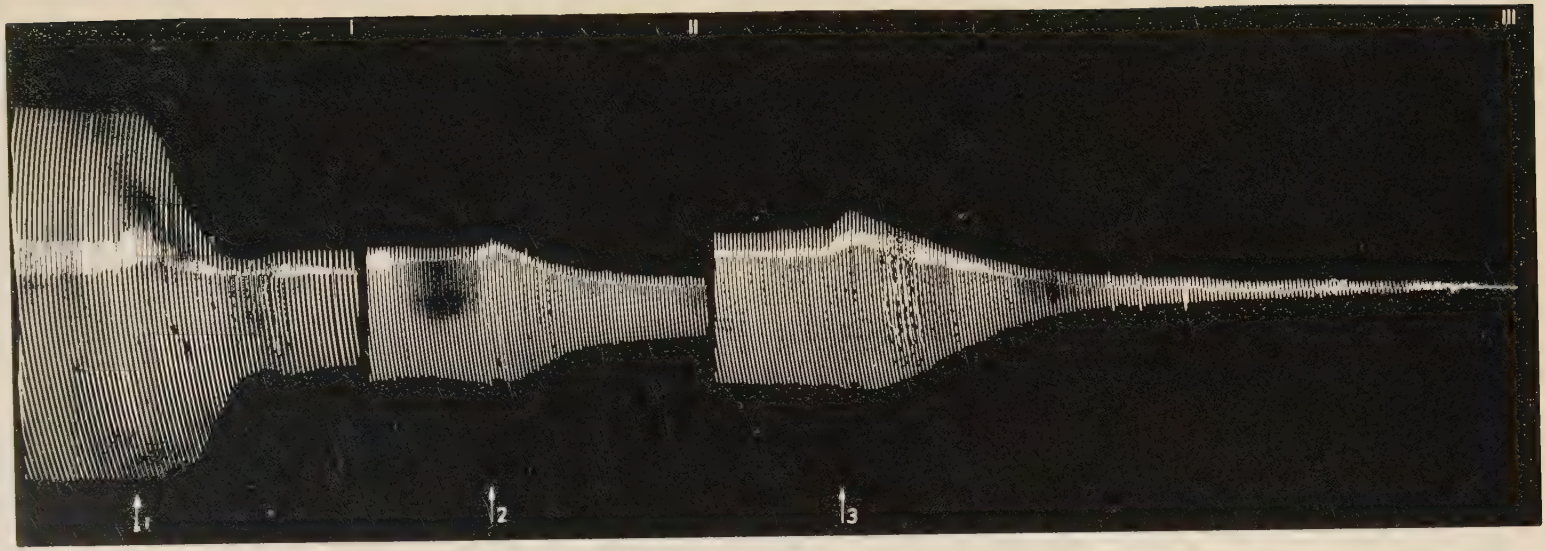
Le sulfate de cadmium atténue l'action stimulante, sur la force contractile du cœur, déterminée par l'injection d'adrénaline, de noradrénaline, d'hypertensine, d'amphétamine, de tyramine, par l'occlusion des carotides et par l'excitation du bout céphalique du vague.

C) DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Le sulfate de cadmium a été éprouvé d'abord sur le ventricule

GRAPHIQUE N° 16

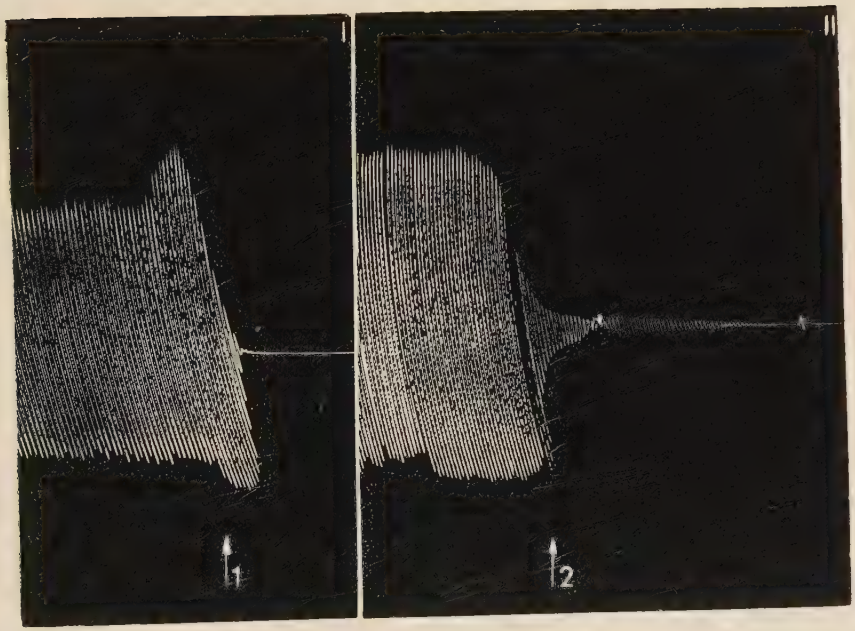
Ventricule isolé de Rana temporaria n° 17



En I ↑1 : Addition de 1.10—6 mM/ml de sulfate de cadmium.
En II ↑2 : Deuxième addition de 1.10—6 mM/ml de sulfate de cadmium, 14 minutes après la première addition.
En III ↑3 : Troisième addition de 1.10—6 mM/ml de sulfate de cadmium, 18 minutes après la deuxième addition.

GRAPHIQUE N° 17

Ventricule isolé de Rana temporaria n° 13



En I $\uparrow_1$: addition de 1.10—5 mM/ml de sulfate de cadmium.
entre I et II : lavage.
En II $\uparrow_2$: addition de 1.10—5 mM/ml de sulfate de cadmium, 25 minutes après la première addition.

isolé de Rana temporaria qui, du fait qu'il est soustrait à toute influence nerveuse et humorale, constitue un matériel de choix pour l'étude de l'action toxique du produit sur le myocarde. Puis, sur l'animal entier, en l'occurrence le Chien chloralosé. Grâce à la technique de l'enregistrement de la force contractile du cœur par l'intermédiaire d'une jauge de contrainte, appliquée à la paroi du ventricule d'un cœur *in situ*, nous avons étudié les variations de la contraction du cœur soumis aux influences nerveuse et humorale, donc dans toute son entité physiologique.

Il a été démontré, sur le ventricule isolé de Rana temporaria, que le sulfate de cadmium est cardiotoxique déjà à la dose de 3.10^{-6} mM/ml : il déprime l'amplitude et accélère légèrement le rythme. Son action est néanmoins réversible à cette concentration. Mais, à partir de 3.10^{-4} mM/ml on observe un arrêt définitif de tout mouvement du ventricule.

Chez le Chien chloralosé, le sulfate de cadmium stimule légèrement la force contractile du cœur à 0,015 mM/kg I.V. et la diminue à la concentration de 0,03 mM/kg I.V. Cette dépression de la force contractile du cœur s'accompagne d'une accélération du rythme cardiaque, elle se produit simultanément avec la chute de la pression artérielle générale, elle pourrait donc en être une des causes. A ce titre, l'action toxique du cadmium rappelle celle du zinc à la seule différence que le cadmium agit à des doses beaucoup plus faibles.

III. — EFFETS SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE

A) MATERIELS ET METHODES

1. *Essais sur l'animal entier* (Chien)

Nos essais ont porté sur des Chiens anesthésiés au chloralose (100 mg/kg I.V.). Nous étudions les variations de l'amplitude et du rythme respiratoires en enregistrant la pression endotrachéale grâce à une valve spéciale (Pham-Huu-Chanh 1963, 1967) ; le sulfate de cadmium étant administré par voie intraveineuse à doses unique ou répétées.

2. *Essais sur le poumon isolé de Cobaye*

Nous avons adopté la technique du poumon isolé de Cobaye maintenu en survie dans une cage thoracique artificielle (Bhattacharya et Delaunois 1955, Dautrebande, Heymans et Pham-Huu-Chanh, 1961, Delaunois 1961, Pham-Huu-Chanh 1966).

L'appareil se compose d'un thorax rigide, en plexiglass, transparent, thermostatisé à 37°C. Le thorax est fermé par un couvercle comportant une chambre de forme conique. Le centre de cette chambre est directement relié à la trachée par une canule de 3 mm de diamètre. Un régulateur à pointeau dit à « fuite lente » perce plus ou moins la partie supérieure de la canule trachéale commandant ainsi l'admission des gaz dans les bronches et les alvéoles et réglant de ce fait, l'expansion propre du poumon. Le gaz à respirer passe à travers cette chambre ce qui évite un temps mort appréciable et une pression gazeuse positive dans la trachée. Ce dispositif reproduit les conditions respiratoires reconnues comme les plus favorables du procédé « à circuit ouvert » employé chez l'homme. La trachée est mise en communication d'une part avec un courant de carbogène et d'autre part avec un tambour de Marey qui enregistre les inspirations et les expirations du poumon. Le carbogène (95 p. 100 d'O_2 + 5 p. 100 de CO_2), sous une pression de 0,50 kg/cm^2 passe par un robinet à 3 voies conduisant soit à un humidifiant, soit à un générateur d'aérosols.

Nous perfusons, dans l'artère pulmonaire, un liquide de survie, le Tyrode à pH = 7,3—7,4, sous une pression de 100 mm H_2O.

Le thorax artificiel est mis en communication avec une pompe qui établit périodiquement (16 fois par minute) une pression négative dans le thorax. Dans ce cas, le poumon se laisse dilater : c'est l'inspiration. Quand cette pression négative est supprimée, le poumon grâce à son élasticité se contracte : c'est l'expiration.

La cage thoracique artificielle réalise ainsi toutes les conditions physiologiques favorables à une survie prolongée du poumon et à l'enregistrement de ses mouvements respiratoires.

Pour nos expériences nous utilisons des Cobayes (Cavia cobaye L.) des deux sexes, de 500 à 800 g. Ces animaux sont saignés à mort par section des carotides et des jugulaires. Le poumon est immédiatement prélevé et introduit aussitôt dans la cage thoracique artificielle.

Le sulfate de cadmium est mis en solution aqueuse à la concentration de 1 et 10 g/100 ml (0,039 mM et 0,39 mM). Il est administré sous forme d'aérosols submicroniques produits par des générateurs D_{16} en pyrex et D_{31} en plexiglass de DAUTREBANDE, sous une pression de 0,5 kg/cm^2. 99 p. 100 des particules fournies par ces générateurs ont une taille inférieure à 0,50 μ et 97-98 p. 100 d'entre elles sont plus petites que 0,2 μ. Le débit d'air à travers le générateur est de l'ordre de 158 ml/s. et le nombre de particules produites est compris entre 3 et 5 millions.

Comme aérosols dilatateurs nous avons utilisé des aérosols produits à partir des solutions de sulfate d'atropine (1 g/100 ml), d'adrénaline (0,1 g/100 ml), d'oxyphényloxyéthylaminoéthane ou Effortil ^{R} * (0,75 g/ 100 ml), et d'Aérolone ^{R} ** (mélange synergique d'isoprotérénol 0,25 p. 100, de cyclopentamine 0,5 p. 100 en solution dans 80 p. 100 de propylène glycol et 20 p. 100 d'eau).

B) RESULTATS EXPERIMENTAUX

1. *Essais sur l'animal entier* (Chien)

Lors de notre étude sur la toxicité du sulfate de cadmium par perfusion intraveineuse continue, nous avons observé chez le Chien chloralosé une diminution de l'amplitude respiratoire et un ralentissement du rythme.

En injection unique, le sulfate de cadmium (0,3 mM/kg I.V.) détermine, chez le Chien chloralosé, une stimulation importante de l'amplitude respiratoire accompagnée d'une accélération du rythme. Cette augmentation de l'amplitude respiratoire a lieu en même temps que la brève poussée tensionnelle qui suit la chute primaire de la pression artérielle; toutefois, elle peut se produire même en

(*) Lab. Boehringer.
(**) Lab. Lily.

son absence. Chez 20 p. 100 des animaux, cette stimulation respiratoire peut durer 20 minutes environ. Chez les autres animaux, l'amplitude est fortement déprimée après cette stimulation; l'animal met 20 à 30 minutes pour récupérer son amplitude respiratoire initiale.

La dénervation des zones réflexogènes cardioaortiques et sinocarotidiennes n'apporte aucun changement significatif dans l'action du sulfate de cadmium sur le chien chloralosé (graphique n° 7).

2. *Essais sur le poumon isolé de Cobaye.*

Sur le poumon isolé de Cobaye, le sulfate de cadmium, administré sous forme d'aérosols submicroniques, se comporte comme un pneumoconstricteur à la concentration de 1 à 5 g/100 ml. Son action est progressive. Par contre, aux concentrations supérieures à 5 g/100 ml, son action peut être brutale. Dans tous les cas, le sulfate de cadmium peut provoquer un arrêt complet des mouvements respiratoires (graphiques n°s 18, 19, 20, 21). Le sulfate d'atropine (1 g/100 ml), en aérosols, n'a aucune action sur les pneumospasmes déterminés par le sulfate de cadmium.

L'adrénaline (0,1 g/100 ml) et l'oxyphényloxyéthylaminoéthane (0,75 g/100 ml) peuvent neutraliser efficacement les pneumoconstrictions dues au sulfate de cadmium. Mais elles ne peuvent ni les prévenir, ni protéger le poumon contre des administrations ultérieures d'aérosols de sulfate de cadmium (graphiques n°s 19, 20). Néanmoins, dans certains cas favorables, les poumons contractés par le sulfate de cadmium se redilatent sous l'action de l'adrénaline, récupèrent leur amplitude respiratoire initiale et restent insensibles à toute autre administration de sulfate de cadmium.

Les aérosols d'Aérolone® sont des pneumodilatateurs efficaces pour prévenir et neutraliser les pneumoconstrictions induites par les aérosols de cadmium; ils redilatent les poumons et l'amplitude respiratoire dépasse l'amplitude initiale. Ils protègent les poumons définitivement contre toutes administrations répétées d'aérosols de sulfate de cadmium (graphique n° 21).

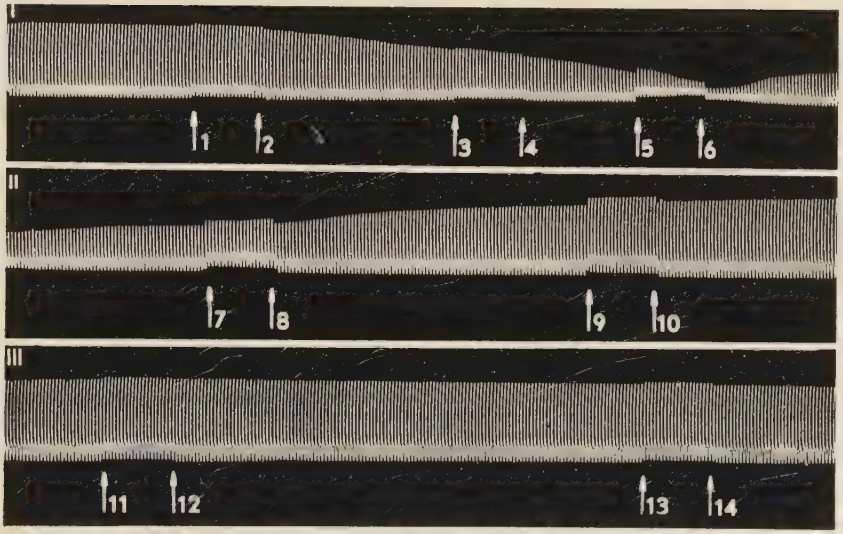
C) DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Chez l'animal entier, en l'occurrence le Chien chloralosé, le sulfate de cadmium, administré en dose unique, détermine une stimulation de la respiration. Cette stimulation respiratoire ne provient pas d'une action du produit sur les chémorécepteurs des zones réflexogènes sinocarotidiennes et cardioaortiques. Le sulfate de cadmium semble agir directement sur les centres respiratoires.

Administré sous forme d'aérosols submicroniques, le sulfate de cadmium s'est comporté comme un pneumoconstricteur pour le pou-

GRAPHIQUE N° 18

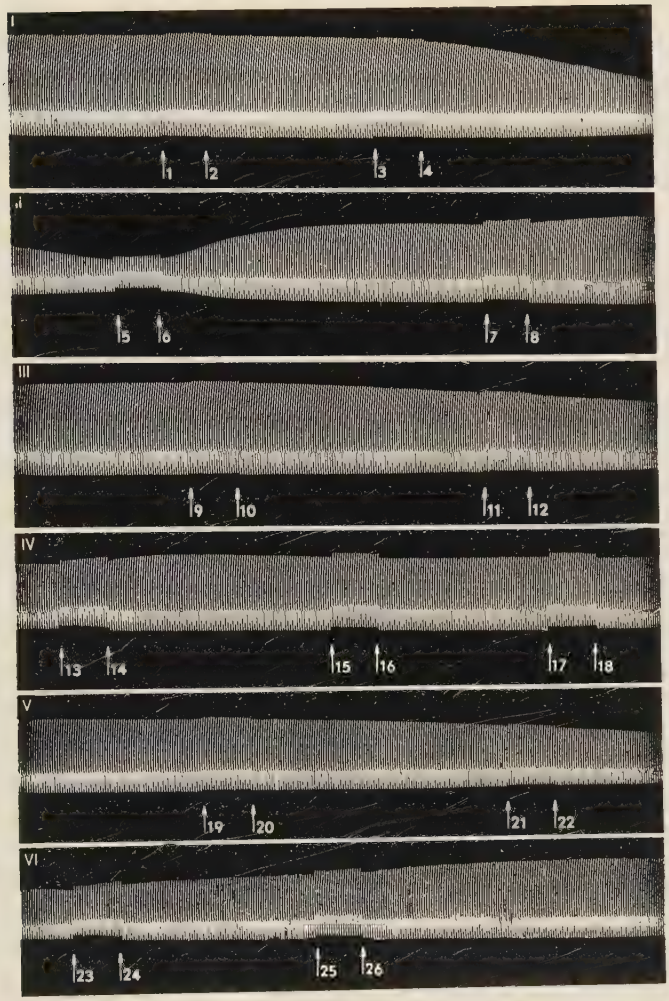
Cobaye n° 577, 686 g
Les 4 lobes fonctionnent normalement



Tracé I : entre 1-2, 3-4, inhalation d'aérosols de sulfate de cadmium. entre 5-6, inhalation d'aérosols d'adrénaline, 1 g/1 000 ml.
Tracé II : entre 7-8, 9-10, inhalation d'aérosols d'adrénaline, 1 g/1 000 ml.
Tracé III : entre 11-12, 13-14, inhalation d'aérosols de sulfate de cadmium, 10 g/100 ml.

GRAPHIQUE N° 19

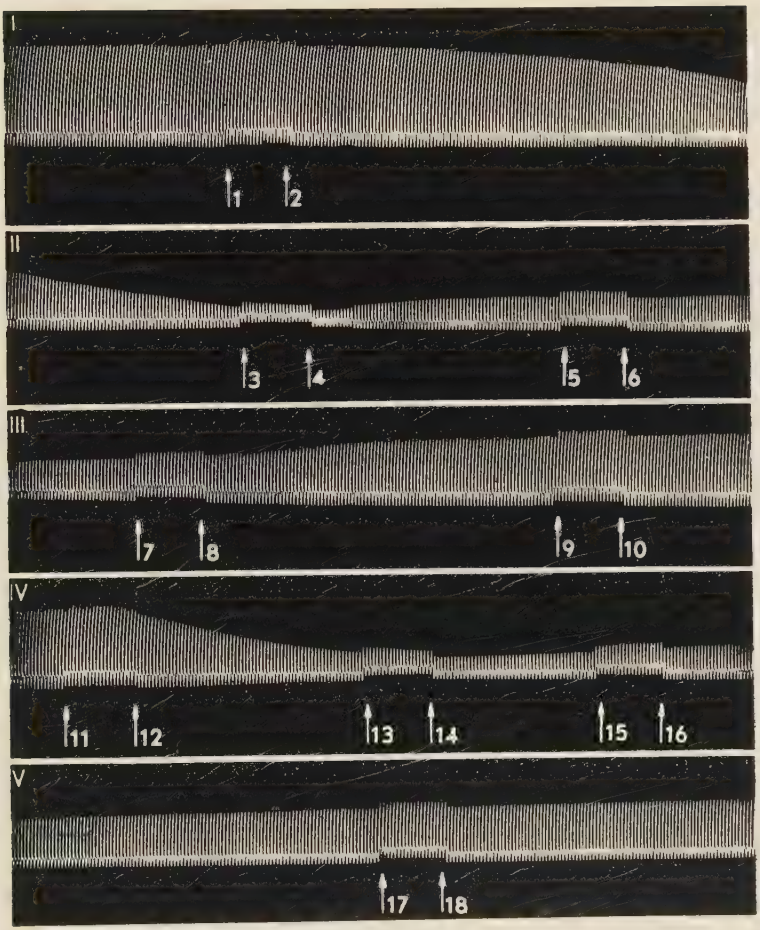
Cobaye n° 579, 502 g
Les 4 lobes fonctionnent normalement



Tracé I : entre 1-2, 3-4, inhalation d'aérosols de sulfate de cadmium 10 g/100 ml.
Tracé II : entre 5-6, 7-8, inhalation d'aérosols d'adrénaline, 1 g/1 000 ml.
Tracé III : entre 9-10, 11-12, inhalation d'aérosols de sulfate de cadmium 10 g/100 ml.
Tracé IV : entre 13-14, 15-16, 17-18, inhalation d'aérosols d'adrénaline 1 g/1 000 ml.
Tracé V : entre 19-20, 21-22, inhalation d'aérosols de sulfate de cadmium 10 g/100 ml.
Tracé VI : entre 23-24, 25-26, inhalation d'aérosols d'adrénaline 1 g/1 000 ml.

GRAPHIQUE N° 20

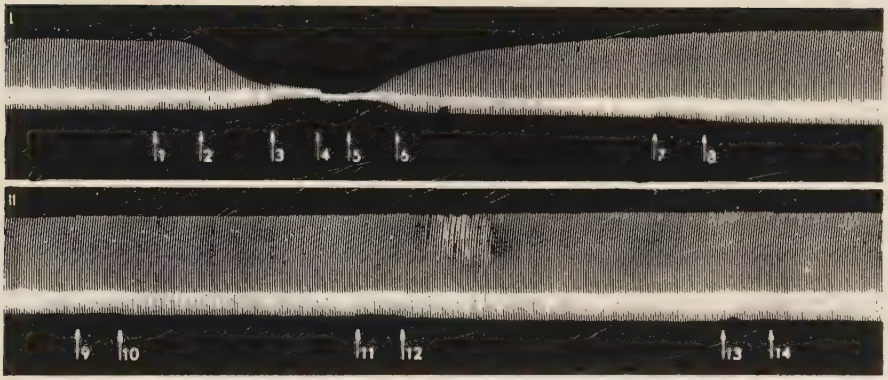
Cobaye n° 592, 508 g
Les 4 lobes fonctionnent normalement



Tracé I : entre 1-2, inhalation de sulfate de cadmium 10 g/100 ml.
Tracé II : entre 3-4, 5-6, inhalation d'aérosols d'Effortil [R].
Tracé III : entre 7-8, 9-10, inhalation d'aérosols d'Effortil [R].
Tracé IV : entre 11-12, inhalation d'aérosols de sulfate de cadmium 10/100
entre 13-14, 15-16, inhalation d'aérosols d'Effortil [R].
Tracé V : entre 17-18, inhalation d'aérosols d'Effortil [R].

GRAPHIQUE N° 21

Cobaye n° 582, 514 g.
Les quatres lobes fonctionnent normalement.



Tracé I : entre 1-2, inhalation d'aérosols de sulfate de cadmium 10/100; entre 3-4, inhalation d'aérosols d'atropine 1/100; entre 5-6, 7-8, inhalation d'aérosols d'Aérolone.

Tracé II : entre 9-10, 11-12, 13-14, inhalations d'aérosols de sulfate de cadmium 10/100.

mon isolé de Cobaye maintenu en survie dans une cage thoracique artificielle. Or le poumon est, dans ce cas, soustrait à toute influence nerveuse, humorale et cardiovasculaire et d'après les travaux de Dautrebande (1951, 1962), les particules submicroniques ne se déposent en nombre important qu'au niveau des alvéoles. L'action pneumoconstrictrice du sulfate de cadmium relève donc d'une origine alvéolaire.

Les pneumospasmes induits par le sulfate de cadmium peuvent être neutralisés par des aérosols d'adrénaline, d'oxyphényloxyéthylaminoéthane. Mais ces derniers ne peuvent ni prévenir la pneumoconstriction déterminée par le cadmium, ni protéger le poumon contre des administrations ultérieures de sulfate de cadmium.

Les aérosols d'Aérolone [R] se montrent, par contre, préventifs, neutralisants et protecteurs. Ceci confirme, encore une fois, l'extraordinaire pouvoir pneumodilatateur de l'Aérolone [R] si souvent éprouvé (Tham-Huu-Chanh 1966).

Les aérosols d'atropine sont sans effet sur les pneumospasmes induits par le cadmium sur le poumon isolé de Cobaye, alors que chez l'homme l'atropine est un pneumodilatateur puissant.

Les résultats obtenus sur le poumons de Cobaye maintenu en survie dans une cage thoracique artificielle mettent en évidence un aspect important de la toxicité du cadmium à savoir son action pneumoconstrictrice qui est à considérer dans la physiopathologie du cadmium.

Au niveau de l'appareil respiratoire, les effets du cadmium rappellent ceux du zinc. Tous les deux, stimulent la respiration du Chien chloralosé et tous les deux sont pneumoconstricteurs pour le poumon isolé de Cobaye. Cependant, dans les deux cas, le cadmium est plus actif que le zinc et ses effets se manifestent à des doses plus faibles. Une différence fondamentale réside dans le mécanisme d'action du sulfate de cadmium et du sulfate de zinc sur la respiration du Chien chloralosé : la stimulation respiratoire provoquée par le cadmium provient d'une action centrale, celle déterminée par le zinc est d'origine réflexogène sinocarotidienne.

IV. — EFFETS SUR LA MUSCULATURE LISSE

L'étude pharmacodynamique des drogues sur organes isolés est courante dans notre laboratoire. L'organe isolé représente un réactif biologique simple qui, détaché de ses connexions nerveuses, permet soit d'ébaucher, soit de confirmer un des mécanismes d'action d'une drogue.

A) MATERIEL ET METHODES

Nos essais ont porté sur les :
— jéjunums de Lapins,
— duodénums de Cobayes,
— cornes utérines de Rattes vierges.

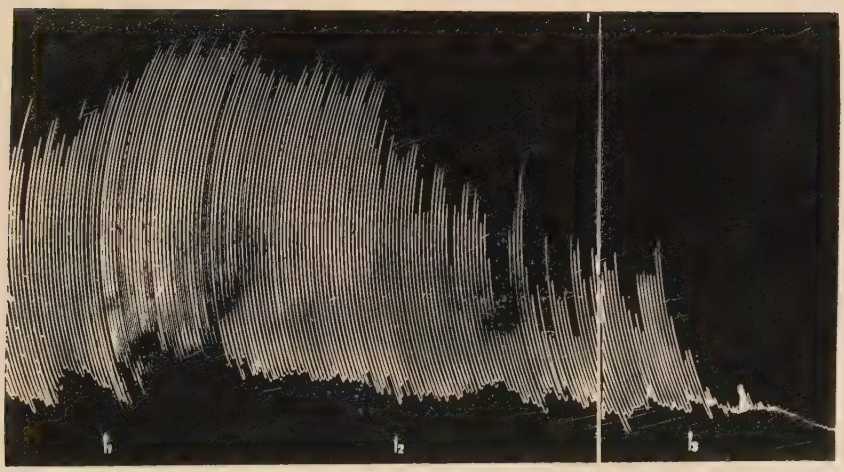
Le jéjunum de Lapin, de par ses contractions de grande amplitude a été utilisé pour déceler le pouvoir spasmolytique propre du sulfate de cadmium. L'étude du mécanisme de cette action (neurotrope ou musculotrope) a été réalisée sur le duodénum de Cobaye. Ce dernier sert aussi de réactif biologique pour l'étude du pouvoir antihistaminique éventuel du sulfate de cadmim. Enfin, sur les cornes utérines de Ratte vierge, nous étudions le pouvoir antiocytocique et antisérotonine du sulfate de cadmium.

Après sacrifice de l'animal, nous prélevons les fragments d'intestin ou d'utérus. Ces organes isolés sont maintenus en survie dans un bain de Tyrode oxygéné et thermostatisé à 37°C. Nous enregistrons les mouvements pendulaires suivant la méthode de Magnus (1904) : le point d'appui de la force exercée par le fragment d'intestin sur le levier est disposé de telle sorte que sur le graphique, le tracé ascendant corresponde à une augmentation du tonus et le tracé descendant à un relâchement.

Sur le jéjunum de Lapin, nous recherchons l'action propre du sulfate de cadmium. Nous déterminons la plus grande concentration qui ne provoque aucun changement dans les contractions spontanées du jéjunum, puis la plus petite dose qui les arrête immédiatement. Nous étudions ensuite les réactions du jéjunum aux doses intermédiaires comprises entre ces concentrations extrêmes et la réversibilité de l'action toxique du sulfate de cadmium.

GRAPHIQUE N° 22

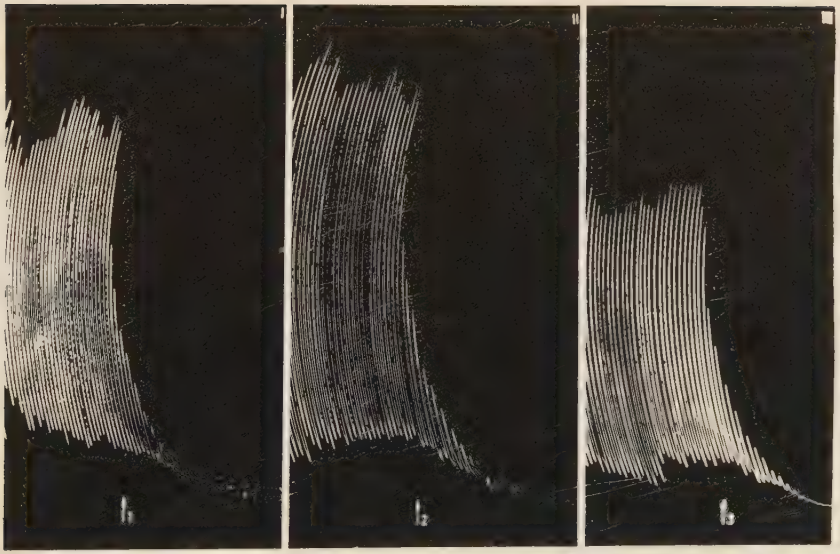
Jéjunum isolé de lapin n° 20



En I $\uparrow_1$: addition de 16.10—6 mM/ml de sulfate de cadmium.
$\uparrow_2$: deuxième addition de 16.10—6 mM/ml de sulfate de cadmium, 60 min. après $\uparrow_1$.
En II $\uparrow_3$: troisième addition de 16.10—6 mM/ml de sulfate de cadmium, 18 min. après $\uparrow_2$.

GRAPHIQUE N° 23

Jéjunum de lapin n° 11



En I $\uparrow_1$: addition de 1.10—4 mM/ml de sulfate de cadmium.
Entre I et II : lavage.
En II $\uparrow_2$: deuxième addition de 1.10—4 mM/ml de sulfate de cadmium, 20 mn. après $\uparrow_1$.
entre II et III : lavage.
En III $\uparrow_3$: troisième addition de 1.10—4 mM/ml de sulfate de cadmium, 19 mn. après $\uparrow_2$.

TABLEAU XVIII

ÉQUATIONS DE RÉGRESSIONS DES DROITES REPRÉSENTÉES SUR LE GRAPHIQUE

	Duodénum de Cobaye			Utérus de ratte vierge	
	Acéthylcholine 2.10—5	CL_2Ba 4.10—4	Histamine 1.10—4	Serotonine 5.10—6	Post-hypophyse 125.10—3
Atropine	1.40 v + 15.09	—	—	—	—
Papaverine	—	1.94 v + 15.18	—	—	—
Neoantergan	—	—	0,66v + 9,99	—	—
$CdSO_4$	1.24 v + 10,98	1.08 v + 11,19	1,47v + 12,49	0,505v + 7,79	3,14v + 23,91
$ZnSO_4$	2,01 v + 11,21	2,9 v + 16	2,57v + 14,70	3,27v + 18,80	6,970v + 35,44

Sur le duodénum de Cobaye l'action spasmolytique du sulfate de cadmium a été précisée en opposition avec les propriétés spasmogènes de l'acétylcholine (2.10^{-5} g/ml), du chlorure de baryum (4.10^{-4} g/ml), de l'histamine (1.10^{-4} g/ml) et comparativement avec celles de l'atropine, de la papavérine et de la mépyramine.

Nous déterminons les DE_0 et les DE_{100} ainsi que le pourcentage d'inhibition des contractions déterminées par l'acétylcholine, le chlorure de baryum et l'histamine obtenu avec des doses intermédiaires, en progression logarithmique, de sulfate de cadmium, d'atropine, de papavérine et de mépyramine.

Sur les cornes utérines de Ratte vierge, nous étudions le pouvoir antiocytocique et le pouvoir antisérotonine du sulfate de cadmium. Nous calculons les doses efficaces (DE_0, DE_{100} et DE_{50}) à l'égard de l'action spasmogène de 125 mUI/ml d'extrait post-hypophysaire et de 5.10^{-6} g/ml de sérotonine.

La détermination des DE_{50} et la comparaison des efficacités ont été effectuées suivant la méthode des probits (Finney 1952, Moulas 1964).

Le sulfate de cadmium a été mis en solution aqueuse à la concentration de 3 mM/100 ml, pH = 5,4. A partir de cette solution-mère nous préparons des dilutions à concentration déterminée dans le Tyrode, l'acidité de la solution aqueuse de sulfate de cadmium est compensée par le pouvoir tampon du Tyrode. Néanmoins, parallèlement aux expériences proprement dites, des expériences témoins ont été réalisées dans les mêmes conditions expérimentales avec des solutions salines isotoniques ramenées au même pH que celui des solutions de sulfate de cadmium à la faveur d'une solution d'acide sulfurique N/10 et en volume équivalent. Ces essais ont pour but de déceler l'intervention éventuelle de l'acidité sur les concentrations de la musculature lisse.

B) RESULTATS EXPERIMENTAUX.

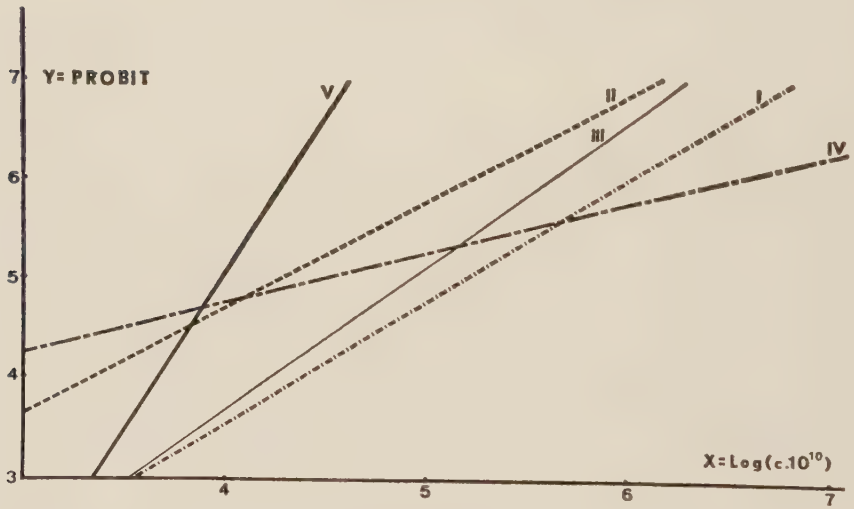
1. *Jéjunum de Lapin*

Le sulfate de cadmium ne manifeste son activité spasmolytique sur le jéjunum de Lapin qu'à partir d'une concentration de 48.10^{-6} mM/ml ($12{,}32.10^{-6}$ g/ml) : l'amplitude des contractions du jéjunum de Lapin diminue, le rythme reste inchangé. Cependant, des administrations répétées de 48.10^{-6} mM/ml de sulfate de cadmium peuvent inhiber toutes les contractions du jéjunum (graphique n° 22).

A 3.10^{-4} mM/ml ($0{,}77.10^{-4}$ g/ml) de sulfate de cadmium, nous observons un relâchement du tonus musculaire et un arrêt de tou-

GRAPHIQUE N° 24

Pouvoir antisérotonine, antiocytocique, antihistaminique et spasmolytique (neurotrope, musculotrope) du sulfate de cadmium



Tracé I : acétylcholine, 2.10—5 g/ml.
Tracé II : chlorure de baryum, 4.10—4 g/ml.
Tracé III : histamine, 1.10—4 g/ml.
Tracé IV : sérotonine, 5.10—6 g/ml.
Tracé V : post-hypophyse, 125.10—3 mU.I./ml.

Tableau XIX

ESTIMATION DES DE_{50} EN g/ml

	Duodénum de Cobaye			Utérus de ratte vierge	
	Acethylcholine 2.10—5	$BaCl_2$ 4.10—4	Histamine 1.10—4	Serotonine 5.10—6	Post-hypophyse 125.10—3
Atropine	60.10—9	—	—	—	—
Papavérine	—	57.10—7	—	—	—
Néoantergan	—	—	2.10—8	—	—
$CdSO_4$	15.10—6	20.10—7	83.10—7	29.10—7	13,5.10—7
Zn SO_4	8,10.10—4	11.10—5	17.10—5	6.10—5	4,3.10—5

TABLEAU XX

RAPPORT D'EFFICACITÉ

	Atropine	Papavérine	Néoantergan
	Produits éprouvés	Produits éprouvés	Produits éprouvés
$CdSO_4$	+ 270	— 2,8	+ 133
$ZnSO_4$	23.10^{-2}	17	127.10^{-2}

les les contractions. Toutefois, après lavage, le jéjunum récupère rapidement l'amplitude initiale de ses contractions (graphique n° 23).

2. *Duodénum de Cobaye.*

Le graphique n° 24 représente les probits y des pourcentages d'inhibition de l'action spasmogène de l'acétylcholine (2.10^{-5} g/ml), du chlorure de baryum (4.10^{-4} g/ml), de l'histamine (1.10^{-4} g/ml), en fonction des logarithmes des concentrations [log ($C.10^{10}$) (x)] de sulfate de cadmium. Les équations de régression de ces droites sont réunies dans le tableau XVIII.

Le tableau XIX rapporte les doses efficaces pour inhiber de 50 p. 100 l'activité spasmogène de l'acétylcholine, du chlorure de baryum et de l'histamine, des sulfates de cadmium et de zinc comparativement avec celles de l'atropine, de la papavérine et de la mépyramine.

Le tableau XX indique le rapport d'efficacité entre les produits de référence et les sulfates de cadmium et de zinc.

3. *Utérus de Ratte vierge.*

Les droites représentant les probits y des pourcentages d'inhibition de l'action spasmogène de la sérotonine (5.10^{-6} g/ml) et de l'extrait post-hypophysaire (125.10^{-3} mUI/ml) en fonction des logarithmes des concentrations [log ($C.10^{10}$) (x)] de sulfate de cadmium sont portées sur le graphique n° 24.

Les équations de régression de ces droites figurent dans le tableau XVIII. Les DE_{50} de sulfate de cadmium et de sulfate de zinc à l'égard de l'activité spasmogène de la sérotonine et de l'extrait posthypophysaire sont groupées dans le tableau XIX.

C) DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Dans les expériences témoins, la solution saline isotonique amenée au même pH et ajoutée en volume équivalent à celui de la solution de sulfate de cadmium, ne détermine aucun effet ni sur les contractions du jéjunum de Lapin, ni sur l'action spasmogène de l'acétylcholine, du chlorure de baryum et de l'histamine à l'égard du duodénum de Cobaye, ni sur celle de la sérotonine, de l'extrait post-hypophysaire vis à vis de la corne utérine de Ratte vierge. L'action spasmolytique du sulfate de cadmium est donc une action spécifique.

Le sulfate de cadmium se montre spasmolytique déjà à la dose de 48.10^{-6} mM/ml ($12{,}32.10^{-6}$ g/ml). Cependant, même aux concentrations fortes qui inhibent immédiatement et complètement tou-

les contractions du jéjunum de Lapin, cette action est réversible : après lavage, le jéjunum récupère totalement l'amplitude des contractions initiales.

L'action spasmolytique du sulfate de cadmium provient d'une double origine : musculotrope et neurotrope. Mais son action musculotrope l'emporte de loin sur l'effet neurotrope : le sulfate de cadmium est 2,8 fois plus actif que la papavérine. Néanmoins, son activité neurotrope n'est pas à négliger, bien qu'il ne soit que $2{,}7.10^{2}$ fois moins actif que l'atropine.

Le sulfate de cadmium se comporte comme un antihistaminique : son action est $1{,}33.10^{2}$ fois plus faible que celle de la mépyramine.

Sur les cornes utérines de Ratte vierge, le sulfate de cadmium se montre antisérotonine et antiocytocique : ces deux activités sont relativement importantes car elles se manifestent à des concentrations de l'ordre de 30^{-7} mM/ml.

Au niveau de la musculature lisse, les actions pharmacologiques du cadmium et du zinc sont similaires; les deux métaux ont un pouvoir spasmolytique d'origine musculotrope et neurotrope mais à prédominance musculotrope. Le pouvoir spasmolytique du cadmium est plus important que celui du zinc.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'analyse de nombreux travaux antérieurs, qui fait l'objet de la première partie de ce travail, a permis d'orienter nos propres recherches sur la toxicité expérimentale du cadmium introduit dans l'organisme animal sous forme de solutions aqueuses de sulfate de cadmium.

Une étude de toxicités immédiate et différée a permis de mettre en évidence les différences d'agressivité du sulfate de cadmium selon la voie d'administration et selon l'espèce animale considérée. Un autre travail, effectué dans notre laboratoire sur la toxicité du sulfate de zinc nous permet de comparer les activités de ces deux métaux.

Pour toutes les espèces animales, la voie entérale est celle pour laquelle le sulfate de cadmium est nettement moins agressif. Vingt fois plus agressive est la voie intrapéritonéale; la voie sous-cutanée se situe à un niveau intermédiaire.

La sensibilité des animaux à l'action toxique du cadmium varie avec l'espèce animale. Le Rat est plus sensible que la Souris, alors que le Poussin l'est moins.

Toutes ces différences de sensibilité sont probablement dues aux différences d'équipement enzymatique des diverses espèces animales et des divers territoires anatomiques et physiologiques impliqués dans la résorption du toxique.

Sur le plan symptomatologique, les effets du sulfate de cadmium sont comparables à ceux du sulfate de zinc aux doses équitoxiques : dépression, torpeur précédées, chez les Oiseaux seulement, d'une phase d'excitation avec vomissement.

Par perfusion intraveineuse continue, la symptomatologie est différente pour le zinc et le cadmium au niveau de l'appareil respiratoire; elle reste comparable entre les deux métaux sur le plan des perturbations biologiques sanguines.

Les intoxications par administration de petites doses réitérées, quotidiennnes, n'ont pas d'influence apparente ni sur le comportement des animaux, ni sur leurs constantes hématologiques et bio-

chimiques. Nous décelons, par contre, une légère action sur la croissance pondérale. De nombreuses lésions anatomo-pathologiques sont observées au cours d'une telle intoxication dont la plus spectaculaire est la destruction irréversible du testicule.

Dans le domaine physiologique, le cadmium s'est révélé être un hypotenseur. Cette activité hypotensive s'explique, au moins en partie, par l'action vasodilatatrice périphérique et l'action dépressive exercée sur la force contractile du myocarde mises en évidence au cours de notre expérimentation sur le Chien. Tout comme le zinc, le cadmium exerce donc une action hypotensive.

Sur le système respiratoire, les deux métaux ont la même action de stimulation puis de dépression; mais, contrairement au zinc qui agit par la voie réflexe sinocarotidienne, le cadmium semble agir directement au niveau des centres.

Une action spasmolytique importante, musculotrope et neurotrope, complète ce tableau des effets physiologiques du sulfate de cadmium.

L'étude de la fixation et de la répartition du cadmium dans l'organisme, développée surtout sur les animaux ayant reçu des doses réitérées, a dévoilé les sites de fixation de ce métal : le foie et les reins en particulier, puis le pancréas, la rate, les surrénales, les gonades, le cœur et le tissu osseux. Le cadmium ne séjourne pas dans le milieu sanguin. Il semble qu'il n'y ait pas saturation au niveau des organes et que cette fixation soit permanente.

Nous avons, cependant, mis en évidence l'existence d'un cycle entéro-hépatique : il y a réabsorption, à partir de la bile, par la muqueuse intestinale. La permanence de l'agression toxique est ainsi assurée et le retour au foie est renouvelé. Au niveau des os, la fixation est progressive et assez irrégulière. L'absence apparente de lésion anatomo-pathologique, ainsi que la lenteur de l'accumulation, ne permettent pas d'établir un parallèlisme avec la pathogénie des pseudofractures observées chez certains ouvriers ayant travaillé sur le cadmium. Il faut préciser cependant, que notre expérimentation d'intoxication progressive n'a duré qu'un mois, alors que les lésions radiologiquement décelables n'ont été retrouvées, chez l'homme, qu'après des périodes de dix à vingt ans après la cessation d'activité sur le cadmium; cette activité ayant toujours duré plus de dix ans.

Si, expérimentalement, il est difficile de recréer toutes les conditions des intoxications industrielles par le cadmium, nous avons pu mettre en évidence une action nuisible sur bien des compartiments de l'économie biologique. Mais il est essentiel de remarquer que les sites de fixation ne correspondent pas toujours aux zones d'action.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 14 mai 1971

Le Président de l'Université Paul-Sabatier,

Prof. : LARENG.

Vu le Président de thèse,

Prof. : F. CAUJOLLE

Vu le Directeur de l'U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques,

Prof. : J. BREUILLAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Ahuir R.M. — Modifications thrombo-élastographiques obtenues à l'aide d'une solution de sulfate de cadmium 0,4 p. 100. — **Press. Méd.** 1966, **74,** 1682.

Allanson M. and Deanesley R. — Observations on cadmium damage and repair in rat testicle and the effects on the pituitary gonadotroph. — **J. Endocrinol,** 1962, **24,** 453.

Alsberg C.L. and Schwartze E. W. — Pharmacological action of cadmium. — **J. Pharm. and exp. Therap.** 1919, **14,** 501.

Alsberg C.L. and Schwartze E.W. — Studies on the pharmacology of cadmium and zinc with particular reference to emesis. — **J. Pharm. and exp. Therap. Proc.** 1923, **21,** 1.

Andri L., Pierucci G. e Villa T. — Contributo sperimentale allo studio morfologico dell intossicazione cronica da cadmio. — **Lavoro Umano,** 1964, **16,** 615.

Anwar R.A. — Isolation of cadmium protein fraction frog dog liver after a tryle non toxic dose of ^{115} Cd. — **Fed. Proc.** 1959, **18,** 182.

Anwar R.A., Langham R.F., Hoppert C.A., Alfredson B. and Byerrum R.U. — Chronic toxicity studies. III Chronic toxicity of cadmium and chromium in dogs. — **Arch. Environ. Health** 1961, **3,** 456.

Athanasiu J. et Langlois P. — Action comparée des sels de cadmium et de zinc. — **C.R. Soc. Biol.,** 1895, **47,** 391.

Athanasiu J. et Langlois P. — Action des sels de cadmium et de zinc sur le sang. — **C.R. Soc. Biol.,** 1895, **47,** 719.

Athanasiu J. et Langlois P. — Recherches sur l'action comparée des sels de cadmium et de zinc. — **Arch. Physiol.,** 1896, **8,** 251.

Axelson B. and Piscator M. — Renal damage after prolonged exposure to cadmium : experimental study. — **Arch. Environ. Health,** 1966, **12,** 360.

Axelson B., Dahlgren S.E. and Piscator M. — Renal lesions in the rabbit after long term exposure to cadmium. — **Arch. Environ. Health,** 1968, **17,** 24.

Baader E.W. — Die chronische Kadmiumvergiftung. — **Dtsch. Med. Wchunschr.,** 1951, **76,** 484.

Baader E.W. — Chronic Cadmium poisoning. — **Indust. Med.,** 1952, **21,** 427.

Barret H.M., Irwin D.A. and Semmons E. — Studies on the toxicity of inhaled cadmium. I — The acute toxicity of cadmium oxide by inhalation. — **J. Ind. Hyg. Toxicol.**, 1947, **29**, 279.

Barthelemy P.M. et Moline. — Intoxications par l'hydrate de cadmium. Son signe précoce la bague jaune dentaire. — **Press. Méd.**, 1946, **36**, 7.

Bauer et Le Scao. — Un cas mortel d'intoxication aiguë par le cadmium. — **Arch. Mal. prof.**, 1956, **17**, 93.

Berlin M. and Friberg L. — Bone marrow activity and erythrocyte destruction in chronic cadmium poisoning. — **Arch. Environ. Health**, 1960, **1**, 478.

Berlin M. and Piscator M. — Blood volume in normal and cadmium poisoned rabbits. — **Arch. Environ. Health**, 1961, **2**, 576.

Berlin M., Hammarström L. and Maunsbach A. — Microautoradiography localization of water soluble cadmium in mouse kidney. — **Acta Radiol.**, 1964, **2**, 345.

Bernard P. — Influence de quelques cations sur l'activité amylolytique de la pancréatine. — **Thèse Dr Univ.** (Pharm.), Toulouse, 1936.

Bienvenu P., Noffre C. et Cier A. — Toxicité générale comparée des ions métalliques. Relation avec la classification périodique. — **C.R. Acad. Sc.**, 1936, **256**, 1043.

Blume *W.* — Cadmium. — In Heffter u. heubner Handl. Expertin. Pharmakol., 1933, **14**, 1890.

Boekelman W.A. — Selective opneming van cadmium door nier en hyperne-froom weefsel. — **Nederl. T. Geneesk**, 1964, **108**, 1893.

Bonnell J.A. — Emphysema and proteinuria in men casting copper, cadmium alloys. — **J. Indust. Med.**, 1955, **12**, 181.

Bonnell J.A., Ross J.H. and King E. — Renal lesions in experimental cadmium poisoning. — **J. Indust. Med.**, 1960, **17**, 69.

Bonnell J.A. — Cadmium poisoning. — **Am. Occup. Hyg.**, 1965, **8**, 45.

Boudene C. — Recherches toxicologiques sur le cadmium. — Thèse Dr. Pharm., Paris, 1955.

Bouffard J. — L'intoxication par le cadmium. — Thèse Dr. Med., Paris, 1946.

Briganti A. — L'intossicazione sperimentale da cadmio. Modificazioni anatomio istologiche. — **Folia Med.**, 1940, **26**, 829.

Cameron E. — The effects of intratesticular injections of cadmium chlorid in the rabbit. — **J. An. G.B.**, 1965, **99**, 907.

Cannon H.L. — Minor metals of the geochemical environment health and disease. — **Science**, 1970, **170**, 1232.

Carlson and Friberg L. — The distribution of cadmium in blood after repeated exposure. — **J. Clin. Lab. Invest.**, 1957, **9**, 67.

Carroll R.E. — The relationship of cadmium in the air to cardiovascular disease death rates. — **J. Am. Med. Assoc.**, 1966, **198**, 177.

CAUJOLLE F. et MEYNIER D. — L'indice d'agressivité (DL_{50} limite). — **Bull. Acad. Nat. Med.**, 1957, **141**, 362.

CAUJOLLE F. et PHAM HUU CHANH. — Intoxications aiguës expérimentales par le cadmium. — **Arch. Mal. prof.**, 1963, **24**, 840.

CAUJOLLE F. et PHAM HUU CHANH. — Recherches expérimentales sur les effets des aérosols de cadmium et sur les moyens de protection contre leur agressivité pour le poumon isolé de cobaye. — **Arch. Mal. prof.**, 1963, **24**, 839.

CAUJOLLE F., PHAM HUU CHANH, MACIOTTA J.C., MACIOTTA-LAPOUJADE M. et MAMY G. — Toxicité comparée du zinc et du cadmium pour le rat par perfusion intra-veineuse lente. — **Toulouse Pharm.**, 1963, **10**, 80.

CAUJOLLE F. and PHAM HUU CHANH. — A study of the toxic effects of cadmium aerosols on the isolated lungs of the Guinea pig. — **Arch. Int. Pharmacodyn.**, 1964, **149**, 257.

CAUJOLLE F., PHAM HUU CHANH, MAMY G., LUONG THI NGOC SUONG et PATTE J. — Activité des sulfates de zinc et de cadmium sur la glycémie et la cholestérolémie du chien chloralosé. — **Agressologie**, 1964, **5**, 263.

CAUJOLLE F., PHAM HUU CHANH, MAMY G., MOULAS F. et LUONG THI NGOC SUONG. — Toxicité comparée des sulfates de zinc et de cadmium. — **C.R. Acad. Sc.**, 1964, **258**, 375.

CAUJOLLE F., PHAM HUU CHANH, KAN P. et MOULAS F. — Toxicité comparée du zinc et du cadmium à l'égard des œufs d'Artemia salina. — **Ann. Pharm. Fr.**, 1964, **23**, 81.

CAUJOLLE F., BOUISSOU H., FABRE M.T., PHAM HUU CHANH et SILVE G. — Etude expérimentale de l'action toxique du cadmium sur le testicule de rat. — **Bull. Acad. Nat. Med.**, 1965, **149**, 146.

CERESA C. — Studio sperimentale sull'intossicazione da cadmio. — **Med. Lavoro**, 1943, **67**, 30.

CERETTI R. e SACHITELL F. — Le alterazioni anatomioistomorfologiche nel corso di intessicazione cronica sperimentale da cad mio. — **Pathol. Ital.**, 1961, **53**, 451.

CHAMPEIX J. — Intoxication aiguë par le cadmium. — **Ann. Med. Légale**, 1944, **24**, 76.

CHAMPEIX J. — Intoxication par le cadmium. — **Soc. Med. Clermont-Ferrand**, 1947, **24**, 25.

CHIQUOINE A.D. — Studies on testicular necrosis induced by cadmium salts. — **Anat. Rec.**, 1963, **145**, 216.

CLEMENT J.M. — Contribution à l'étude de la toxicité de quelques ions métalliques et de leur chélate avec l'acide éthylène diamine tétra-acétique. — Thèse Dr. Pharm., Lyon, 1962.

COOPER E.A. and Miss ROBINSON. — The bacterial action of cadmium compounds. — **J. Soc. Chem. Indust.**, 1926, **45**, 321.

COTTER L.H. — Treatment of cadmium poisoning with edathamil calcium disodium. — **J. Am. Med. Assoc.**, 1958, **166**, 735.

Cotzias G.C., Borg D.C. and Selleck B. — Virtual absence of turnover in cadmium metabolism : ^{109} Cd studies in the mouse. — **J. Physiol.**, 1961, **201**, 927.

Coudert M.A. and Vergnaud J.M. — Atomic absorption spectrometry fort direct determination of metals in powders. — **Anal. Chem.**, 1970, **42**, 1303.

Dalham T. and Friberg L. — The effect of cadmium on blood presure and respiration and the use of dimercaptol B.A.L., as antidote. — **Acta Pharmacol. Toxicol.**, 1954, **10**, 199.

Dalham T. and Friberg L. — 2-3 dimercaptopropanol chronic cadmium poisoning. — **Acta Pharmacol Toxicol.**, 1955, **11**, 68.

Dalham T. and Friberg L. — Morphological investigations on kidney damage in chronic cadmium poisoning. — **Acta Pathol. Microb.**, 1957, **40**, 475.

Dautrebande L. — L'aérosologie technique. — Physiologie, Thérapeutique, Hygiène, Baillière et Fils, Paris, 1951.

Dautrebande L., Heymans C. and Pham Huu Chanh. — New studies on aerosols. XIII. — Effects of drugs administered locally on to the pleural surface of isolated Guinea pig's lungs. — **Arch. Int. Pharmacodyn.**, 1961, **131**, 474.

Decker C.F., Hoppert C.A. and Byerrum R.U. — Report on toxicity studies of cadmium and chromium. — **J. Amer. Water. Works Assoc.**, 1956, **48**, 1279.

Decker C.F., Byerrum R.U. and Hoppert C.A. — The distribution and retention of ^{115} Cd in the albino rat. — **Arch. Biochem. and Biophys.**, 1957, **66**, 140.

Delmas J. — Contribution à l'étude toxicologique du cadmium. — Thèse Dr. Med., Toulouse, 1939.

Dotta F. e Fruscella R. — Pneumopatia sperimentale da cadmio; studio istologico. — **Rass. Med. Indust.**, 1963, **32**, 537.

Dotta F. e Fruscella R. — Le alterazioni miocardiche da intossicazione sperimentale da cadmio : :reperti istologici cardiopolmonari, reperti elettro-cardiografici. — **Rass. Med. Indust.**, 1963, **32**, 559.

Emmens. — Intravenous copper and cadmium salts. — **J. Endocrin.**, 1940, **2**, 63.

Fabre M.T. — Les effets du cadmium sur le testicule de rat. — Thèse Dr. Med., Toulouse, 1964.

Fabre R. et Truhaut R. — Précis de Toxicologie. Tome II. Société d'édition de l'Enseignement supérieur de Paris.

Farhi R., Morel C. et Cavigneaux A. — Cadmium et composés. — Fiche Toxicol., n° 60 de l'I.N.R.S., 1969.

Fairhall L.T. — Industrial toxicology. — Williams et Wilkins, Baltimore, 1949.

Fatkullaev. — « Toxicologie du chlorure de cadmium ». — **Med. Zurn Uzbekistana**, 1961, **7**, 58.

Fayle and Downing H. — Studies in the toxicology of cadmium. —

Diss. Abstr., 1964, **25**, 2201.

Ferm V.H. and Carpenter S.J. — The relationship of cadmium and zinc in experimental mammalian teratogenesis. — **Lab. Invest.**, 1968, **18**, 429.

Finney D. — Statistical method in biological essay. — Ch. Griffin, London, 1952.

Finney D.J. — Probit analysis a statistical treatment of the sigmoïd response curve. — U. Press Cambridge, 1952.

Flament R.J. — Les ostéoses métalliques et métaboliques. — Thèse Dr. Med., Paris, 1960.

Flury. — Abderhalden's Hdb, 4 — 76, 1317. Cité par : Spector W.S. « Handbook of Toxicology », vol. I. — Saunders Co. Philadelphia, 1956.

Folk J.E. and Gladner J.A. — Influence of cobalt and cadmium on the peptidase and esterase activities of carboxypeptidase. — **Biochem. Biophys. Acta**, 1961, **48**, 139.

Foreman H. — Cadmium. — **Am. Rev. of Pharmacol.**, 1962, **2**, 349.

Friberg L. — Proteinuria and kidney injury among worsmen exposed to cadmium and nickel anst. — **J. Indust. Hyg. and Toxicol.**, 1948, **30**, 32.

Friberg L. — Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. A clinical an experimental study. — **Acta Med. Scand.**, 1950, **138**, 124.

Friberg L. — Further investigations on chronic cadmium poisoning. — A study on rabbits with radioactive cadmium. — **Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.**, 1952, **5**, 30.

Friberg L. — Iron and liver administration in chronic cadmium poisoning and studies of the administration and excretion of cadmium. — **Acta. Pharmacol. Toxicol.**, 1955, **11**, 168.

Friberg L. — Edathamil calcium-disodium in cadmium poisoning. A study of the excretion, distribution and toxicity of cadmium in animals. — **Arch. Indust. Health**, 1956, **13**, 18.

Friberg L. — Deposition and distribution of cadmium in man in chronic poisoning. — **Arch. Indust. Health**, 1957. **16**, 27.

Friberg L. — Proteinuria in chronic cadmium poisoning after compatively short exposure to cadmium dust. A report of two cases. — **Arch. Indust. Health**, 1957, **16**, 30.

Friberg L. — Chronic cadmium poisoning. — **Arch. Indust. Health**, 1959, **20**, 401.

Gervais J. et Delpech P. — L'intoxication cadmique. — **Arch. Mal. prof.**, 1963, **24**, 803.

Gervais J. and Delpech P. — Bone lesions from cadmium poisoning. — Intern. Congr. Occup. Health 14 th, Madrid, 1963, **2**, 902.

Gilman A., Philips F.S., Allen R.P. and Koelle E.S. — The treatment of acute cadmium intoxication in rabbits with 2,3

dimercapto-propanol (BAL) and other mercaptan. — **J. Pharmacol. Exptl. Therap.**, 1946, **87**, 85.

Girod C. et Chavineau A. — Nouvelles observations concernant l'influence du chlorure de cadmium sur le testicule du singe Macacus irus. — **C.R. Soc. Biol.**, 1964, **158**, 2113.

Granata A., Barbaro M. et Maturo L. — Aspects toxicologiques de l'action du cadmium sur les cellules sanguines humaines in vitro. — **Arch. Mal. prof.**, 1970, 31, 357.

Grat G. — Les lésions osseuses de l'intoxication chronique par le cadmium. — Thèse Dr. Med., Toulouse, 1962.

Gronover A. and Wohnlich E. — Cadmium als überzugometall für Gebrauchsgegenstände. — **Ztschr. f. Untersuch. d. Lebensmittel**, 1957, **53**, 392.

Guarino A. — Lesioni istologiche in conigli da intossicazione da cadmio. — Atti XIX^{e} Congr. Naz. Med. Lavoro. Firenze, 1953.

Gunn S.A., Gould T.C. and Anderson W.A. — Zinc protection against cadmium injury to rat testis. — **A.M.A. Arch. Pathol.**, 1961, **71**, 274.

Gunn S.A., Gould T.C. and Anderson W.A. — Protective effects of thiol compounds agents cadmium. Induced vascular damage to testis. — **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, 1966, **122**, 1036.

Hanzlik P.J. and Presho E. — Comparative toxicity of metallic lead and other heavy metals for pigeons. — **J. Pharmacol. and Exper Therap.**, 1923, **5**, 543.

Harold E., Harrison H.E., Nelson K., Ordway N. and Wilhel N. — The effects and treatment of inhalation of cadmium aerosols in the dog. — **J. Indust. Hyg. and Toxicol.**, 1947, 5, 302.

Harrison H.E., Bunting H., Ordway N. and Albrink W.S. — The effects and treatment of inhalation of cadmium chloride aerosols in the dog. — **J. Indust. Hyg. and Toxicol.**, 1947, **29**, 302.

Hessel G. — Untersuchungen über das Schicksal des Cadmiums nach parenteraler Einverleibung. — **Biochem. Ztschr.**, 1926, **177**, 146.

Heuilly F., Lamy P., Pernot C. et Couillault S. — Intoxication aiguë par vapeurs de cadmiums. — **Arch. Mal prof.**, 1963, **24**, 547.

Heuilly, F. Gautier et De Ren. — Intoxication sévère d'origine professionnelle par vapeurs de cadmium avec manifestations bronchopulmonaires consécutives. — **Arch. Mal prof.**, 1966, **27**, 215.

Heymans C., Boukaert J.J. et Regniers P. — Le sinus carotidien et la zone homologue cardioaortique. — G. Doin et Cie, Paris, 1933.

Heymans C. — Sur le rôle des chémorécepteurs en pharmacologie et en physiologie. — **Act. Pharm.**, 1952, **5**, 111.

Heymans C. and Neil E. — Reflexogenic areas of the cardiovascular system. — J. and A. Churchill Ltd, London, 1958.

Hodgen G.D., Gomes W.R. and Van Demarck N.C. — In vitro, in vivo, effects of cadmium chloride on isoenzymes of carbonic anhydrase in rat testis and erythocytes. — **Biology of Reprod.**, 1970, **2**, 197.

Holden H. — Cadmium fume. — **Ann. Occup. Hyg.**, 1965, **8**, 51.

Huck F.F. — Cadmium poisoning by inhalation. Report of a case. — **Occup. Med.**, 1947, **3**, 411.

Hunter D. — Cadmium poisoning. — **Arch. Hyg. Rada.**, 1954, **5**, 221.

Imbus H.R., Cholak Y., Miller L.H. and Sterling T. — Boron, cadmium, chromium and nickel in blood and urine. — **Arch. Environ. Health**, 1963, **6**, 112.

Jacobs E.E., Jacobs, M., Sanadi D.R. and Bradley L.B. — Uncoupling of oxidative phosphorylation by cadmium ion. — **J. Biol. Chim.**, 1956, **223**, 157.

Javillier M. et Tchernoroutzky H. — Influence comparée du zinc, du cadmium, du glucinium sur la croissance de quelques Hyphomycètes. — **C.R. Acad. Sc.**, 1913, **157**, 1173.

Javillier M. — Les éléments chimiques et le monde vivant. — Flammarion, Paris, 1952.

Johns C.O., Finks A.J. and Alsberg C.L. — Chronic intoxication by small quantities of cadmium chlorid in the dest. — **J. Pharmacol. Exp. Therap.**, 1923, **21**, 59.

Johnson A.D., Sigman M.B. and Miller W.J. — Early actions of cadmium in the rat and domestic fowl testis. III — Subcellular location of injected ^{109} Cd. — **J. Reprod. Fert.**, 1970, **23**, 201.

Julien A. — Travaux pratiques de physiologie et principes d'expérimentation. — Baillière et fils, Paris, 1935.

Julien A. — Des réactions comparées des cœurs de Vertébrés et d'Invertébrés vis-à-vis des électrolytes et des drogues. — Thèse Dr. Med., Lyon, 1936.

Kaerber G. — Cadmium Wassendergiftung. — **Samm. Vergiftungs. f.**, 1940, **11**, 83.

Kar A.B. and Das R.P. — Testicular changes in rats after treatment with cadmium chloride. — **Acta Biol. Med. German.**, 1960, **5**, 153.

Kar A.B., Dasgupta P.R. and Das R.P. — Effects of a low of cadmium chloride on the genital organ and fertility of male rats. — **J. Sc. Indust. res.**, 1961, **20c**, 322.

Kato A., Yoshioka Y., Watanabe M. and Suda M. — Metabolism of histidine. — **Biochem. Soc. Jap.**, 1955, **42**, 305.

Kazantzis G., Flynn F.V., Spowage J.S. and Trott D.G. — Renal tubular malfunction and pulmonary emphysema in cadmium pigment workers. — **Quart. J. Med.**, 1963, **32**, 165.

Kench J.E., Wells A.R. and Smith J.C. — Some observations on the proteinuria of rabbits poisoned with cadmium. — **S. Afr. Med. J.**, 1962, **36**, 390.

Kench J.E. and Sutherland E.M. — Tryptophan content of the

serum albumin of normal and of cadmium poisoned Monkeys. — **Brit. J. Indust. Med.**, 1967, **24**, 326.

Kendrey G. and Roe F.J.C. — Cadmium toxicology. — **The Lancet**, 1969, **1**, 206.

Kendrey G. and Roe F.J.C. — A cadmium toxicitása emberden és kisérleti állatokban. — **Orv. Hetil.**, 1970, **111**, 1165.

Kennedy A. — The effect of L-cysteine on the toxicity of cadmium. — **Brit. J. Exp. Pathol.**, 1968, **49**, 360.

Kochmann M. und Grouven C. — Pharmakologie und Therapeutische Anwendung u des Cadmiums. - **Dtsch. Med. Wchnschr.**, 1925, **51**, 427.

Kostytschew S. und Medwedew G. — Über Inactivierung einiger Hefefermente durch Zink und Cadmium salze. — **Ztschr. Physiol. Chem.**, 1927, **164**, 77.

Kostytschew S. and Subkowa. — The action of salts of zinc and cadmium on the ferments of yeast. — **Physiol. Abst.**, 1920, **4**, 416.

Krebs H.A. — Versuche über die Proteolytische wirkung des Papains. — **Biochem. Z.**, 1930, **220**, 289.

Laborey F. et Lavollay J. — Sur la toxicité exercée par Zn^{++} et Cd^{++} dans la croissance d'Aspergillus niger; l'antagonisme de ces ions et l'interaction Mg^{++}, Zn^{++}, Cd^{++}. — **C.R. Acad. Sc.**, 1967, **264**, série D, 2937.

Lafitte A. et Gros A. — Les lésions osseuses de l'intoxication chronique par le cadmium. — **Press. Med.**, 1942, **50**, 399.

Landolt R. and Gutwein E.E. — Alpha-particle autoradiography of alkaline phosphatase inhibition by cadmium. — **Int. J. Appl. Rad. Isot.**, 1971, **22**, 127.

Lane R.E. and Campbell A.C.P. — Fatal emphysema in two men making a copper cadmium alloy. — **J. Indust. Med.**, 1954, **11**, 118.

Langendorff. — Untersuchungen am Überlebenden Saügetierherzen. — **Arch. f. die Ges Physiol.**, 1895, **56**, 291.

Larrivee M. — Contribution à l'étude des ostéoses métalliques Cd, Pb, Bi. — Thèse Dr. Med., Paris, 1943.

Lawford D.J. — Serum changes in the rat following oral administration of cadmium. — **Nature**, 1961, **190**, 815.

Lebourg L. — Intoxication chronique par le cadmium : altérations dentaires. — **Press. Méd.**, 1942, **34**, 470.

Lebourg L., Barthelemy P.M. et Moline P. — La dent jaune cadmique. — **Rev. Stomatol.**, 1946, **47**, 480.

Legge T.M. — Cadmium poisoning. — **H.M. Stationary Office**, 1924, **35**, 74.

L'Epee P., Lazarini H., Franchome J., N'Doky T.H. et Larrive T.C. — Contribution à l'étude de l'intoxication cadmique. — **Arch. Mal. prof.**, 1968, **29**, 485.

Levaditti C., Nicalali S. et Navarro-Martin A. — Sur les préten-

dues propriétés antisyphilitiques du cadmium. — **C.R. Soc. Biol.**, 1925, **93**, 233.

Lucis O.J., Lyne M.E. and Lucis R. — Turnover of cadmium-109 in rats. — **Arch. Environ. Health**, 1969, **18**, 307.

Lucis O.J., Shaikh Z.A. and Embil J.A. — Cadmium as a trace element and cadmium binding components in human cells. — **Experientia**, 1970, **26**, 1109.

Lucke. — Die Behandling der Syphilis mit Cadmium. — **Dtsch. Med. Vchnschr.**, 1925, **51**, 1873.

Lunde N. — Behandling av Lungetuberkulose efter den av Dr. Walbun angine Metodecadmium. — **J. Am. Med. Assoc.**, 1927, **25**, 288.

Mackenzie R.D., Hoppert C.A. and Byerrum R.U. — Studies of cadmium and chromium solubility and toxicity. — **Am. Nat. Works Ass.**, 1957, **49**, 1310.

Magnus. — Versuche am Überlebenden Düssbdarl von Saügetieren. — **Arch. Ges. Physio.**, 1904, **102**, 123.

Maigre E. et Reynier. — Sur le traitement de la tuberculose par un complexe organo-métallique à base d'iode, cadmium et or. — **Rev. Med.**, Paris, 1932, **49**, 174.

Malyuga D.P. — Doke Akad. Nauk. SSSR. 1941, **31**, 145. — Cité par Herpoth F.F. in de Patty (F.A.) : « Industrial Toxicology » Interscience New-York, 1949.

Mancioli G. — Le alterazioni rinofaringee ner lavoratori del cadmio. — **Rass. Med. Ind.**, 1940, **11**, 632.

Marme W. — Über die Giftige Wirkung und den Nachweis erniger Cadmium Verbindengen. — **Ztschr. f. Rationel. Med. S.**, 1867, **29**, 125.

Mason K.E. and Young J.O. — Effect of cadmium upon the excurrent duct system of the rat testis. — **Anat. Rec.**, 1967, **159**, 311.

Massione R. e Faconti S. — Sulla proteinuria di Friberg. — **Rass. Med. Indust.**, 1953, **22**, 305.

Mettey G. — Contribution à l'étude de l'intoxication par le cadmium. — Thèse Dr. Med., Paris, 1941.

Mc Queen E.G. — Cadmium poisoning : Report of a case. — **Med. J. Australia**, 1951, **38**, 441.

Monnet R. et Sabon F. — Récipients cadmiés et hygiène alimentaire. — **Ann. Pharm. Fr.**, 1946, **4**, 242.

Morgan J.M. — Tissue cadmium concentration in man. — **Arch. Int. Med.**, 1969, **123**, 405.

Morgan J.M. — Cadmium and zinc abnormalities in bronchogenic carcimona. — **Cancer**, 1970, **25**, 1394.

Moulas F. — Sur les méthodes statistiques d'estimation de la DE_{50}. — Thèse Doct. 3e cycle (Math. appl.), Toulouse, 1964.

Mungor S. — Contribution à l'étude de l'intoxication par le cadmium. — Thèse Dr. Med., Paris, 1965.

Musso L., Monnet R. et Sabon F. — Une intoxication collective par

le cadmium. — **Ann. Med. Leg.**, 1946, **2**, 109.

Myrbäck K. — Über Verbindungen einiger Enzyme mit Inaktivierenden Stoffen. — **Hoppe. Seylers. Z.**, 1926, **158**, 160.

Nguyen Luong S. — Sur la toxicité et les propriétés pharmacologiques du sulfate de zinc. — Thèse Dr. Pharm. Toulouse, 1967.

Nicaud P., Lafitte A. et Gros A. — Les troubles de l'intoxication chronique par le cadmium. — **Arch. Mal. prof.**, 1942, **5-6**, 192.

Nicaud P., Lafitte A., Gros A. et Gautier J.P. — Stries osseuses symétriques chez un ouvrier d'une usine de cadmium. — **Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris**, 1942, **17**, 208.

Nicaud P. et Lafitte A. — L'intoxication chronique par le cadmium. — **Bull. Acad. Nat. Med.**, 1948, **132**, 582.

Nolf. — Procédé nouveau applicable à l'étude des substances d'action vasomotrice et à la détermination de la durée totale de la circulation. — **Bull. Acad. Roy. Belge**, 1902, 895.

Otto A. — Über Experimentelle Cadmiumdampfvergiftung. — **Zentrall. f. Gewerbehygiène Unfallverhutring**, 1925, **2**, 302.

Oustrin J. — Etude du métabolisme de composés organométalliques au moyen des techniques radioisotopiques et spectrographiques. Cas du tetraéthylgermanium. — Thèse Dr. Sc. Phys., Toulouse, 1969.

Oustrin J. et Rouquie A. — Préparation des échantillons de sang total en vue du comptage de ^{14}C par scintillation en milieu liquide. — **Int. J. Appl. Rad. Isot.**, 1970, **21**, 739.

Paderi C. — Sur l'action physiologique du cadmium. — **Arch. Ital. Biol.**, 1896, **25**, 283.

Panseri A. — « L'action du rubidium et du cadmium sur le cœur ». — **Arch. Ital. Biol.**, 1904, **41**, 306.

Parizek J.K. — The destructive effect of cadmium ion on testicular tissue and its prevention by zinc. — **J. Endocrin.**, 1957, **15**, 56.

Parizek J.K. — « Mécanisme de l'action du cadmium sur les testicules ». — **Ceskoslovenski Physiologie, Praha**, 1959, 249.

Parizek J.K. — Sterilization of the male by cadmium salts. — **J. Reprod. Fertility**, 1960, **1**, 294.

Parizek J.K. — The particular toxicity of cadmium during pregnancy. Experimental toxemia of pregnancy induced by cadmium. — **J. Reprod. Fertility**, 1965, **9**, 111.

Pascal P. — Nouveau traité de chimie minérale. — Tome V — Masson et Cie, Paris, 1962.

Paterson J.C. — The pathology of cadmium smoke poisoning in man and in experimental animals. — **J. Indust. Hyg. and Toxicol.**, 1947, **29**, 294.

Perry H.M., Tipton I.H., Schroeder H.A., Steiner R.L. and Cook M. — Variation in the concentration of cadmium in human kidney as a function of age and geographic origin. — **J. Chron. Dis.**, 1961, **14**, 259.

Perry H.M. and Yunice A. — Acute pressor effects of intra-arterial cadmium and mercury ions in anesthetized rats. — **Proc. Soc. Exp. Biol and Med.**, 1965, **120**, 805.

Perry H.M., Erlanger M., Yunice A. and Schoepfle E. — Hypertension and tissue metal levels following intravenous cadmium, mercury and zinc. — **Amer. J. Physiol.**, 1970, **219**, 755.

Pham Huu Chanh, Mamy G. et Luong Thi Ngoc Suong. — Toxicité comparée du zinc et du cadmium à l'égard du Cyprin doré. — **Toul. Pharm.**, 1964, **11**, 66.

Pham Huu Chanh, Maciotta-Lapoujade M., Nguyen Luong S. et Azum-Gelade M.C. — Etude des effets immédiats des aérosols d'acides sur les poumons isolés de cobaye. — **Agressologie**, 1966, **7**, 507.

Pham Huu Chanh. — Exploration expérimentale de la fonction respiratoire : technique de la cage thoracique artificielle. — **Ann. Biol. Clin.**, 1966, **24**, 493.

Piscator M. — Proteinuria in chronic cadmium poisoning. — **Arch. Environ. Health.**, 1962, **4**, 607.

Piscator M. — Proteinuria in chronic cadmium poisoning. III — Electrophoretic studies on urinary proteins from cadmium workers with special reference to the excretion of low molecular weight proteins. IV. — Gel-filtration and ion-exchange chromatography of urinary proteins from cadmium workers. — **Arch. Environ. Health.**, 1966, **12**, 335.

Potts A.M. and Simon F.P. — Distribution and fate of cadmium in the animal body. — **Arch. Indust. Hyg.**, 1950, **2**, 175.

Potts C.L. — Cadmium proteinuria : the health of battery workers exposed to cadmium oxide dust. — **Ann. Occup. Hyg.**, 1965, **8**, 55.

Powers E.B. — The goldfish as a test animal in the study of toxicity. — **III. Biol. Monograph.**, 1917, **4**, 302.

Princi F. — Study of industrial exposures to cadmium. — **J. Indust. Hyg. and Toxicol.**, 1947, **29**, 315.

Princi F. and Geever E.F. — Prolonged inhalation of cadmium. — **Arch. Indust. Hyg. Occ. Med.**, 1950, **1**, 651.

Prodan L. — Cadmium poisoning. I. — The history of cadmium poisoning and uses of cadmium. II. — Experimental cadmium poisoning. — **J. Indust. Hyg.**, 1932, **14**, 132.

Pujol M., Arlet J., Bollinelli R. et Carles P. — Tubulopathie des intoxications chroniques par le cadmium. — **Arch. Mal. prof.**, 1970, **31**, 637.

Pulido P., Keiichiro F. and Vallee. — Determination of cadmium in biological materials by atomic absorption spectrophotometry. — **Anal. Biochem.**, 1966, **14**, 393.

Ravault, Roche, Lejeune et Granmottet. — Les ostéopathies toxiques. — **Revue du rhumatisme**, 1959, **8**, 382.

Reimes-Peres Dr. — A propos d'une intoxication collective par le cadmium. — **Arch. Mal. prof.**, 1959, **20**, 783.

Reinl W. — Über Zweir akute, Tödlich Verlaufene Vergiftungen durch Kadmiumdampfe. — **Med. Klin.**, 1953, **48**, 1891.

Reinl W. — Über eine Massenvergiftung durch Cadmium-oxydnebel. — **Arch. Toxikol. Dtsch.**, 1961, **19**, 152.

Reiter P.J. — Weitere Versuche mit Metallsalz Behandbung der Dementia pracox. — **Ztschr. f. d. ges. Neurol. Psychiat.**, 1927, **111**, 750.

Reitler R. — Ueber die Behandlung der Malaria mit Cadmiumpräpavaten. — **Wein. Klin Wchnschr.**, 1926, **39**, 949.

Richet Ch. — De l'action toxique comparée des métaux sur les microbes. — **C.R. Acad Sc.**, 1883, **46**, 1004.

Roe F.J.C., Dukes C.E., Cameron K.M., Puch R.C.B. and Mitchley B.C. — Cadmium neoplasia. Testicular atrophy and leyding cell hyperplasia and neoplasia in rats and mice following the subcutaneous injection of cadmium salts. — **Cancer.**, 1965, **18**, 644.

Roe F.J.C., Carter R.C., Dukes C.E. and Mitchley B.C. — Non carcinogenicity of cadmium free ferritin. — **Cancer**, 1968, **22**, 517.

Ross P. — Cadmium poisoning. — **J. Brit. Med.**, 1944, **1**, 252.

Rougues L. — L'intoxication par le cadmium. — **Press. Méd.**, 1964, **22**, 25.

Salant U. and Connet H. — The influence of heavy metals on the isolated frog heart. — **J. Pharmacol. Exp. Therap.**, 1920, **15**, 217.

Schnieden H. and Small R.C. — Spasmolytic effects of cadmium and zinc ions upon the Guinea pig isolated ileum preparation. — **Br. J. Pharmac.**, 1971, **41**, 488.

Schroeder H.A. and Perry H.M. — Antihypertensive effects of metal binding agents. — **J. Lab. Clin. Med.**, 1955, **46**, 416.

Schroeder H.A. — Possible relations between trace metals and chronic diseases in Seven M.J. : « Metal binding in medecine ». — J.B. Lippincott Co. Philadelphia, 1960.

Schroeder H.A. and Balassa J.J. — Abnormal trace metals in man : cadmium. — **J. Chron. Dis.**, 1961, **14**, 236.

Schroeder H.A. and Vinton W.H. — Hypertension induced in rats by small doses of cadmium. — **Am. J. Physiol.**, 1962, **202**, 515.

Schroeder H.A., Vinton W.H. and Balassa J.J. — Effects of cadmium, chromium and lead on the growth and survival of rats. — **J. Nut.**, 1963, **80**, 48.

Schroeder H.A. and Balassa J.J. — Cadmium uptake by vegetables from super-phosphates in soil. — **Science**, 1963, **140**, 819.

Schroeder H.A. — Cadmium hypertension in rats. — **Am. J. Physiol.**, 1964, **207**, 62.

Schrroeder H.A. — Renal cadmium and essential hypertension. — **J. Am. Med. Assoc.**, 1964, **187**, 358.

Schroeder H.A. — Cadmium as a factor in hypertension. — **J. Chronic Dis.**, 1965, **18**, 647.

Schroeder H.A., Balassa J.J. and Vinton W.H. — Chromium, cadmium and lead in rats effects on life span tumors and tissue levels. — **J. Nutr.**, 1965, **86**, 51.

Schroeder H.A., Kroll S.S., Little J.W., Livingston P.O. and Myers M.A. — Hypertension in rats by injection of cadmium. — **Arch. Environ. Health.**, 1966, **13**, 788.

Schroeder H.A. and Buckman J. — Cadmium hypertension : its reserval in rats by a zinc chelate. — **Arch. Environ. Health**, 1967, **14**, 693.

Schroeder H.A., Nason A.P., Prior R.E., Reed J.B. and Haessler W.T. — Influence of cadmium on renal ischemic hypertension in rats. — **Am. J. Physiol.**, 1968, **214**, 469.

Schroeder H.A., Nason A.P. and Mithcener M. — Action of a chelate of zinc on trace metal in hypertensive rats. — **Am. J. Physiol.**, 1968, **214**, 796.

Schwartze E.W. and Alsberg C.L. — Studies on the pharmacology of cadmium and zinc with particular reference to emesis. — **J. Pharmacol. Exp. Therap.**, 1923, **21**, 1.

Schwarz L. and Otto. — Ist Cadmium ein Gerverblechesgifting. — **Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.**, 1925, **104**, 364.

Schwarz L. — Cadmium Vergifting, Gerverbliche. — In : Fühner Sammlung von Vergiftungsfallen, 1930, **1**, 9.

Scremin L. — « Toxicité comparée des sels de cadmium ». — **Buil. Soc. Ital. Biol. Sper.**, 1932, **7**, 670.

Severi A. — Le alterazioni del rene nel venificio per chloruro di cadmio. — **Arch. per le Sc. Med.**, 1896, **20**, 293.

Šabalina L.P. — « Action de la poussière de cadmium et de ses dérivés sur les organes respiratoires ». — **Otd. Vyp. Farmakol. Himioter Scredstva toksikol.**, 1967, **54**, 883.

Šabalina L.P. — « Etude expérimentale de la toxicité des stéarates de baryum et de cadmium ». — **Gig. Sanit.**, 1970, **35**, 98.

Shaikh Z.A. and Lucis O.J. — Industion of cadmium-binding protein. — **Fedn. Proceedings**, 1970, **29**, 301.

Shiels D.O. and Robertson I. — Poisoning of firemen by irritant fumes : cadmium and sulphonated castor oil. — **J. Indust. Med.**, 1946, **3**, 213.

Simon F.P., Potts A.M. and Gerard R.W. — Action of cadmium and thiols on tissues and enzymes. — **Arch. Biochem.**, 1947, **12**, 283.

De Simone. — Sull'azione biologica del cadmio. — **Incurabili**, 1893, **8**, 687.

Sivjakow K.J. and Braun A. — The treatment of acute selenium, cadmium and tungsten intoxication in rats with calcium disodium ethylenediaminetetraacetic. — **Toxicol. and Appl. Pharmacol**, 1959, **1**, 602.

Smith J.P., Smith J.C. and Mc Call A.J. — Chronic poisoning from cadmium fumes. — **J. Pathol. Bacteriol.**, 1960, **80**, 287.

Smith J.C., Wells A.R. and Kench J.E. — Observations on the urinary protein of men exposed to cadmium dust and fume. — **Brit. J. Ind. Med.,** 1961, **18,** 70.

Smith A.F., Brown S.S. and Taylor R. — « Normal » level of cadmium in human liver and kidney in England. — **Clin. Chem. Acta,** 1970, **30,** 105.

Sovet. — Empoisonnement par une poudre à récurer l'argenterie. — **Press. Med. Belge,** 1858, **10,** 69.

Spolyar L.W., Keppler J.F. and Porter H.G. — Cadmium poisoning in industry. Report of five cases ,including one death. — **J. Ind. Hyg. and Toxicol.,** 1944, **26,** 232.

Sporn A., Dinu I. and Sotenescu L. — « Influence de l'administration de cadmium sur le métabolisme énergétique de la cellule du foie de rat ». — **Revue Roumaine de Biochimie,** 1970, **7,** 229.

Sporn A., Dinu I. and Sotenescu L. — « Toxicité aiguë et subaiguë du cadmium. » — **Igiena,** 1970, **19,** 201.

Stephens C.A. — Cadmium poisoning. — **J. Indust. Hyg.,** 1920, **2,** 129.

Swensson A. — Changes in blood, bone marrow and spleen in chronic cadmium poisoning. — Travaux du XII[e] Cong. Int. Med. Trav., 1957, **3,** 183.

Takkar G.L., Chowdhury S.R., Kar A.B. and Kamboy V.P. — Calcifications of the seminiferous tubules of the rat testis after cadmium administration : prevention by zinc and selenium. — **Acta Biol. Med. Ger.,** 1968, **20,** 96.

Tara S. — Atteinte pulmonaire aiguë par vapeur de cadmium. Guérison. — **Ann. Med. Lég. Criminol.,** 1957, **37,** 281.

Taylor G. and Hamence J.H. — On a case of cadmium poisoning. — **Analyst,** 1942, **67,** 12.

Tepperman H.M. — The effects of B.A.L. and B.A.L.-glucoside therapy on the excretion and tissue distribution of injectid cadmium. — **J. Pharmacol. Exper. Therap.,** 1947, **89,** 343.

Thind G.S., Stephan K.E. and Blakemore W.S. — Vascular responsiveness in a cadmium induced hypertension. — **Fed. Proc.,** 1969, **28,** 329.

Thind G.S., Stephan K.E. and Blakemore W.S. — Inhibition of vasopressor responses by cadmium. — **Am. y Physiol.,** 1970, **219,** 577.

Torres F. — Determination of lead, cadmium and indium in urine in micro-gramamounts by atomic absorption spectrophotometry. — **U.S.A. E.C. Report. Sc. TM,** 68-4, 1968.

Tripton I.H. — The distribution of trace metals in the human body. — In « Metal binding in Medecine »; Lippincott, Philadelphia, 1960.

Tracinski. — Die Oberschlesische zink Industrie und ibr Emfluss auf die Gesundheit der Arbeiter. — **Dtsch. Vrtlyschr. f. Öffentl. Gsndhtsflg.,** 1888, **20,** 59.

Truhaut R. et Boudene — Recherches sur le sort du cadmium dans l'organisme au cours des intoxications. Intérêt en médecine du travail. — **Arch. Hyg. Rada.,** 1954, **5,** 19.

Truffert L. — Le cadmium dans les aliments. — **Ann. Falsif. Fraudes,** 1950, **43,** 219.

Tsuchiya K. — Proteinuria of workers, exposed to cadmium fume. — **Arch. Environ. Health.,** 1967, **14,** 875.

Turner F.M. — Cadmium poisoning. — **At. Energy Res. Etabl. Med.** M/17, 1957, 1.

Van deen Noort S. and Lahut U.L. — Effect of metal ions on brains peptidase activity. — **P.S.E. — B.M.,** 1961, **108,** 32.

Vander A.J. — Cadmium enhancement of proximal tubular sodium reabsorption. — **Am. J. Physiol.,** 1962, **203,** 1005.

Viala E.C., Pernis B. and Amante L. — Biochemical and immunological studies on cadmium proteinuria. — **Med. Lavoro,** 1966, **57,** 321.

Visinescu N., Ghizelea G. et Nersesian-Vasiliu C. — « Recherches concernant l'influence de l'intoxication chronique par le chlorure de cadmium sur la thermorégulation et la glycémie chez le rat ». — **Stud. Cerc. Biol. Zool. Roman,** 1969, **21,** 453.

Walbun L.E. — Metallsalztherapie. — **Z. Immunitats,** 1926, **47,** 213.

Walter, Reing. — Über ein Massenvergiftung durch Cadmium-oxydnebel. — **Arch. Toxikol,** 1961, **19,** 252.

Weber C.N. and Reid B.L. — Effect of dietary cadmium on mice. — **Toxicol. and Applied Pharmacol.,** 1969, **14,** 420.

Wilson R., De Eds F. and Cox A. — Effect of continued cadmium feeding. — **J. Pharm. Exp. Therap.,** 1941, **71,** 222.

Worowski K. — Blood protein, clotting and fibrinolysis in experimental heavy metal salts intoxication in dogs. — **Diss. Pharm. Pharmacol.,** 1968, **20,** 141.

Wuhrmann F. et Winterthur. — La réaction au cadmium. — **Triangle,** 1958, **3,** 111.

Youkilis E.J., Martz R.C., Harris P.D., Nicoll P.A. and Forney R.B. — Effects of cadmium on the minute blood vessels. — **Toxicol. Appl. Pharmacol.,** 1969, **14,** 628.

Yunice A. and Perry H.M. — The acute pressor effects of parenteral cadmium and mercury ions. — **J. Lab. Med.,** 1961, **58,** 975.

Zavon M.R. and Meadows C.D. — Vascular sequelae to cadmium fume exposure. — **Amer. Ind. Hyg. Ass. J.,** 1970, **31,** 180.

IMPRIMERIE MÉNARD
8, RUE DES RÈGANS
TOULOUSE